

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 298**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2008.01)  
**C12Q 1/6886** (2008.01)  
**A61K 31/541** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/US2015/022792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15148828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15716288 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3122334**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de un inhibidor de cinasa pan-RAF, procesos para su preparación, y métodos de uso**

30 Prioridad:

**26.03.2014 US 201461970595 P**  
**10.09.2014 US 201462048527 P**  
**25.03.2015 PK 1622015**  
**25.03.2015 UY 36046**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2020**

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**40 Landsdowne Street**  
**Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**BRAKE, RACHAEL, L.;**  
**BOZON, VIVIANA;**  
**CHOW, CHING-KUO, J.;**  
**DINUNZIO, JAMES, C.;**  
**GALVIN, KATHERINE, M.;**  
**KANNAN, KARUPPIAH;**  
**KODONO, YUKI y**  
**XU, QUNLI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 744 298 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

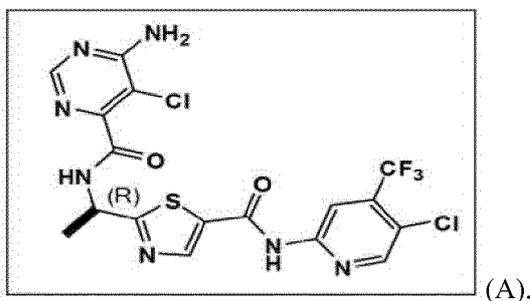
## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas de un inhibidor de cinasa pan-RAF, procesos para su preparación, y métodos de uso

5 Esta solicitud contiene una Lista de secuencias que se envía con la presente en formato legible electrónicamente. El archivo electrónico de Lista de secuencias se creó el 19 de marzo de 2015, se llama "sequelisting.txt" y tiene un tamaño de 21 kb. Todo el contenido de la Lista de secuencias en el archivo electrónico sequelisting.txt se incorpora en el presente documento por esta referencia.

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el inhibidor de cinasa pan-Raf (R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida (Compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y procesos para su preparación, como se define en las reivindicaciones. La presente invención también se refiere al uso de estas composiciones en métodos de tratamiento del cáncer, comprendiendo dichos métodos administrar las composiciones a un paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente.

15 El compuesto 1 tiene la estructura química (A):



20 El compuesto 1 es un potente inhibidor de cinasa pan-Raf de clase II de molécula pequeña que se está desarrollando para el tratamiento de tumores sólidos, incluyendo melanoma localmente avanzado, metastásico y/o no resecable y cánceres con mutación positiva en BRAF y NRAS. Las cinasas RAF (A-RAF, BRAF y C-RAF) son componentes clave de la ruta de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) que controla la proliferación celular y la señalización de supervivencia. (Downward J. Nature Reviews. Cancer 2003;3(1): 11-22; Wellbrock C, et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2004;5(11):875-85). La ruta de la cinasa MAP (MAPK) es una ruta de transducción de señal central que está desregulada en una gran cantidad de trastornos del desarrollo. La ruta MAPK, que se compone de RAS, RAF, MAPK o cinasa regulada por señal extracelular (MEK), y cinasa regulada por señal extracelular (ERK), integra señales de receptores en la superficie celular, incluyendo las tirosina cinasas de receptores relacionados con el cáncer, tal como el receptor del factor de crecimiento epidérmico, factor de transición mesenquimal-epitelial (MET), y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (Avruch J., Biochim Biophys Acta 2007;1773(8):1150-60). Las alteraciones genéticas en la ruta MAPK se encuentran entre las más comunes en los cánceres humanos. Hasta el 60 % de los melanomas albergan mutaciones BRAF (Davies H., et al. Nature 2002;417(6892):949-54) y las mutaciones en KRAS se han estimado en aproximadamente el 60 %, 30 % y el 15 % de los tumores de páncreas, colon y pulmón, respectivamente (Vakiani E, et al. J Pathol 2011;223(2):219-29). Las mutaciones BRAF también se encuentran en el 40 % de los cánceres de tiroides papilares o anaplásicos (Kimura ET, et al. Cancer Res 2003;63(7):1454-7) y en un pequeño porcentaje de varios otros tipos de tumor (Vakiani E, et al.). La mayoría de las mutaciones BRAF informadas son una sustitución del ácido glutámico por valina en la posición de aminoácidos de 600 (la mutación V600E). La mutación BRAF V600E activa constitutivamente BRAF y la transducción de señales aguas abajo en la ruta MAPK (Davies H., et al.).

45 El Compuesto 1 es un inhibidor de las cinasas Raf de tipo salvaje y mutantes y actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase I en pacientes con tumores sólidos recidivantes o refractarios, seguido de una expansión de la dosis en pacientes con cánceres con mutaciones positivas en BRAF y NRAS. El compuesto 1, su preparación y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por Raf se describe en el documento WO 2009/006389, presentado el 30 de junio de 2008. Adicionalmente, el documento WO 2013/144923 describe métodos para el tratamiento del melanoma mutante no BRAFV600E en pacientes que comprende administrar un inhibidor de Raf y un inhibidor de MEK.

50 El avance del Compuesto 1 se ha visto obstaculizado de alguna manera por sus características físicas, específicamente su biodisponibilidad. Por ejemplo, el Compuesto 1 tiene baja solubilidad acuosa y un log p moderado. Ambos pueden afectar negativamente a su biodisponibilidad oral. Cualquier mejora en las características físicas del Compuesto 1, potencialmente ofrecerá una terapia más beneficiosa. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el Compuesto 1 que sea estable y que permita una disolución rápida y una biodisponibilidad oral mejorada. Además, se cree que la eficacia del Compuesto 1 se correlaciona con la exposición al fármaco. Por consiguiente, es deseable poder administrar el

Compuesto 1 a la dosis más alta posible, es decir, la dosis más alta posible a la que el perfil de efectos secundarios es aceptable. Un régimen de dosificación que logre una exposición más alta, por lo tanto, proporcionaría un beneficio significativo en el tratamiento de pacientes con el Compuesto 1. Por ejemplo, el régimen de dosificación de la presente invención proporciona un tratamiento eficaz del cáncer, el cáncer con mutación positiva en NRAS y BRAF.

5

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento con propiedades superiores, incluyendo una disolución rápida y una biodisponibilidad oral aumentada. La presente invención también proporciona procesos para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas. Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento mejorado del cáncer, con un régimen de dosificación intermitente. Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

10

15

1) Una composición farmacéutica que comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

2) Un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

(i) extruir una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;

(ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

3) Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer con mutación positiva en NRAS o BRAF) en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de dicha composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una o dos veces por semana y la cantidad total de la composición administrado cada semana es de 400 mg a 1000 mg.

30

35

4) Una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con cáncer, el paciente se determina como uno en el que existe una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento mediante un método que comprende someter una muestra de ácido nucleico de una muestra de cáncer (tumor) del paciente a pruebas mutacionales en BRAF o NRAS o PCR, en la que la presencia de al menos una mutación en el gen BRAF o NRAS indica una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento.

40

#### Descripción detallada de la invención

La figura 1A es un diagrama de flujo que ilustra un proceso representativo para la preparación de composiciones farmacéuticas de la invención correspondientes a comprimidos producidos de acuerdo con el Ejemplo 1, 2 o 3.

45

La figura 1B es un diagrama de flujo que ilustra un proceso representativo para la preparación de composiciones farmacéuticas de la invención correspondientes a comprimidos producidos de acuerdo con los Ejemplos 1, 4, 5, y 6.

La figura 2 es una difracción de polvo de rayos X (XRPD) de comprimidos, cápsulas y materias primas constituyentes del Compuesto 1 utilizados en la fabricación de muestras de ensayo y estabilidad en animales.

50

La figura 3 es un perfil de disolución para composiciones de la invención usadas en estudios preclínicos de biodisponibilidad (Ejemplo 6). Rombo = comprimido; Cuadrado = cápsula.

La figura 4 es un gráfico que muestra los perfiles de plasma promedio a lo largo del tiempo para formulaciones del Compuesto 1 preparadas por extrusión de fusión en caliente (HME) y secado por pulverización (SDD) en forma de comprimido (Tab) y cápsula (Cap) (Ejemplo 6).

55

La figura 5 es un gráfico que muestra la diferencia de potencia en función del proceso de premezcla (mezcla en bolsa frente a mezcla de alto cizallamiento) (Ejemplo 7).

La figura 6 es un espectro XRPD de un extrusado de dispersión sólida del Compuesto 1 y copovidona producida de acuerdo con el Ejemplo 1, procedimiento 2.

60

La figura 7A es una traza de HPLC de un extrusado de dispersión sólida del Compuesto 1 y copovidona producida de acuerdo con el Ejemplo 1, procedimiento 2.

La figura 7B es una traza de HPLC del extrusado de dispersión sólida del Compuesto 1 producido según el Ejemplo 1, procedimiento 2. La figura 8 es un patrón XRPD representativo del Compuesto 1 cristalino.

65

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica con absorción mejorada. El Compuesto 1 presenta una baja solubilidad (<1 mg/ml) y un log p moderado (3,63), por lo tanto, la biodisponibilidad del Compuesto 1 está limitada por su solubilidad. Se ha encontrado que la propiedad de disolución del Compuesto 1 puede mejorarse haciendo dispersiones sólidas amorfas preparadas por extrusión de fusión en

caliente. De acuerdo con el proceso de la presente invención, es posible proporcionar, a partir del Compuesto 1, una formulación en la que la velocidad de disolución y la biodisponibilidad oral del fármaco son altas. Además, el extrusado de dispersión sólida de la presente invención tiene una estabilidad superior a temperatura ambiente.

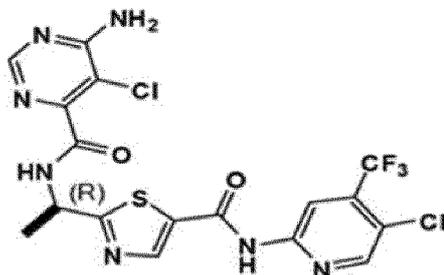
5 La composición farmacéutica de la presente invención tiene efectos superiores como medicamento en cánceres con mutación positiva en NRAS y/o BRAF. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral y de forma segura a un paciente.

10 La presente invención proporciona composiciones para su uso en un método para el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que el cáncer tiene una mutación positiva en NRAS o BRAF, mediante la administración intermitente de dicha composición farmacéutica como se describe aquí, en la que el régimen de dosificación intermitente es una administración semanal y la cantidad administrada cada semana es de 400 mg a 1000 mg. El régimen de dosificación intermitente proporciona una dosis unitaria más alta, lo que permite alcanzar concentraciones más altas del Compuesto 1 y un mayor grado de inhibición de la ruta durante un periodo de tiempo dentro del intervalo de dosificación, sin comprometer la densidad de dosis global.

15 Se cree, sin quedar ligados a teoría alguna, que los grandes beneficios clínicos proporcionados por las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son resultado de una biodisponibilidad mejorada y exposiciones más altas del Compuesto 1.

20 Definiciones:

25 Como se usa en el presente documento, el término "Compuesto 1" significa el compuesto (R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida. Los nombres químicos adicionales para el Compuesto 1 con 6-amino-5-cloro-N-[(1R)-1-[5-[[[5-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridinil]amino]carbonil]-2-tiazolil]etil]-4-pirimidinacarboxamida y 6-amino-5-cloro-N[(1R)-1-(5-{[5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamoyl}-1,3-tiazol-2-il)etil]pirimidin-4-carboxamida. La estructura química del Compuesto 1 es:



30 Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" significa una cantidad de una sustancia terapéutica (por ejemplo, una composición de la invención) que es (1) suficiente tras la administración apropiada a un paciente (a) para causar una disminución detectable en la gravedad del trastorno o patología que se está tratando; (b) para mejorar o aliviar los síntomas del paciente de la enfermedad o trastorno; o (c) para retrasar o prevenir el avance de, o de otro modo, estabilizar o prolongar la estabilización, del trastorno o estado de enfermedad que se está tratando (por ejemplo, prevenir el crecimiento tumoral adicional de un cáncer); y (2) igual o inferior a la dosis máxima tolerada (MTD). En cualquier forma o composición, la cantidad clínicamente eficaz puede expresarse como cantidad de sustancia terapéutica por paciente BSA, por ejemplo, como mg/m<sup>2</sup>.

35 Como se usa en el presente documento, "paciente" significa un ser humano diagnosticado con, que presenta síntomas de o, de otro modo, que se cree que padece una enfermedad, trastorno o afección.

40 Como se usa en el presente documento, los términos ilustrativos "incluyen", "tal como", "por ejemplo" y similares (y variaciones de los mismos, por ejemplo, "incluye" e "incluyendo", "ejemplos"), a menos que se especifique de otro modo, pretenden no ser limitantes. Es decir, a menos que se indique específicamente de otro modo, dichos términos tienen la intención de implicar "pero sin limitación", por ejemplo, "incluyendo" significa incluyendo pero sin limitación.

45 Los términos "aproximadamente" y "alrededor de", como se usan en el presente documento, son intercambiables, y generalmente se debe entender que se refieren a un intervalo de números en torno a un número dado, así como a todos los números en un intervalo de números mencionado (por ejemplo, "de aproximadamente 5 a 15" significa "de aproximadamente 5 a aproximadamente 15" a menos que se indique de otro modo). Además, debe entenderse que todos los intervalos numéricos en el presente documento incluyen cada número entero dentro del intervalo.

50 "Crosopovidona" es un homopolímero reticulado de vinilpirrolidona (VP). Una marca de crosopovidona es Polyplasdone® XL-10.

55 El término "copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo" significa un polímero que comprende vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Los nombres y abreviaturas para el copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo incluyen,

pero sin limitación, copovidona, copovidonum, copovidona, copovidona, copolímero PVP-VAc. La copovidona es un copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo que está compuesto por 6 partes de vinilpirrolidona y 4 partes de acetato de vinilo, por ejemplo, CAS 25086-89-9. Ejemplos de productos comerciales de copovidona son Kollidon® VA 64 y Kollidon® 64 Fine. Otro ejemplo es "Plasdone S-630", un copolímero aleatorio 60:40 de N-vinilpirrolidina y acetato de vinilo.

"Eudragit®" es un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

"HPMCAS" se refiere a succinato de acetato de hipromelosa, un polímero que contiene grupos acetilo y succinilo. Existen diferentes tipos de HPMCAS, que se disuelven a diferentes pH.

El "poloxámero" es un copolímero tribloque no iónico compuesto por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno.

"p/p" significa en peso. Por ejemplo, 40 % p/p significa que la masa de la sustancia es el 40 % de la masa total de la solución o mezcla. Por ejemplo, el 40 % del extrusado p/p es 3400 g (1360 g del Compuesto 1 + 2040 g de copovidona) de una composición que tiene una masa total de 8500 g.

Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene un orden de rango pequeño o nulo en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, un material sustancialmente amorfo tiene menos de aproximadamente el 30 % de cristalinidad (por ejemplo, menos de aproximadamente el 25 % de cristalinidad, menos de aproximadamente el 20 % de cristalinidad, menos de aproximadamente el 15 % de cristalinidad, menos de aproximadamente el 10 % de cristalinidad, menos de aproximadamente el 5 % de cristalinidad, menos de aproximadamente el 4 % de cristalinidad). También se observa que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor, "amorfo", que se refiere a un material que no tiene (0 %) cristalinidad.

Como se usa en el presente documento, el término "cristalino" y los términos relacionados que se usan en el presente documento, cuando se usan para describir una sustancia, componente o producto, es sustancialmente cristalino según se determina por difracción de rayos X y/o microscopía FT-Raman.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica del Compuesto 1 que, tras su administración a un receptor, puede proporcionar, tanto directa como indirectamente, el Compuesto 1 o un metabolito activo o residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1 incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, Laurato, Lauril sulfato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen metales alcalinos, metal alcalinotérreo, de amonio y N'(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno del Compuesto 1. Se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables por dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato y aril sulfonato inferiores.

#### Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el inhibidor de cinasa pan-Raf, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

Realización [1]: Una composición farmacéutica que comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización [2]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 10 % al 50 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo y (2) del 50 % al 90 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente y lubricante.

Realización [3]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 10 % al 50 % p/p de un extrusado de

dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) del 50 % al 90 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente, lubricante, agente de revestimiento de película, colorante, y plastificante.

5 Realización [4]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 20 % al 40 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) del 60 % al 80 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente y lubricante.

10 Realización [5]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 20 % al 40 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) del 60 % al 80 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente, lubricante, agente de revestimiento de película, colorante, y plastificante.

15 Realización [6]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 40 % al 50 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) del 60 % al 50 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente y lubricante.

20 Realización [7]: Una composición farmacéutica que comprende (1) del 40 % al 50 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) del 60 % al 50 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente, lubricante, agente de revestimiento de película, colorante, y plastificante.

25 Realización [8]: Una composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg que comprende aproximadamente el 10 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 90 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

30 Realización [9]: Una composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg que comprende aproximadamente el 20 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 80 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

35 Realización [10]: Una composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula de 70 mg que comprende aproximadamente el 32 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 68 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

40 Realización [11]: Una composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg que comprende aproximadamente el 40 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 60 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

45 El porcentaje en peso (p/p) de dispersión sólida en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es importante para la velocidad de desintegración de la composición. En un aspecto, una composición farmacéutica preparada a aproximadamente el 40 % p/p de dispersión sólida presentó una disolución rápida, logrando la liberación completa en menos de 10 minutos.

Realización [12]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [11], en la que el extrusado de dispersión sólida comprende el Compuesto 1.

50 Realización [13]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [11], en la que el extrusado de dispersión sólida comprende la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1.

Realización [14]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [13], en la que el copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo es copovidona. En un aspecto, la copovidona es Kollidon® VA 64. En un aspecto, la copovidona es Kollidon® VA 64 Fine.

55 Realización [15]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [14], en la que el extrusado de dispersión sólida es amorfo.

60 El carácter amorfo del extrusado de dispersión sólida puede detectarse usando métodos analíticos, incluyendo, pero sin limitación, métodos microscópicos (microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía de luz polarizada (PLM), microscopía de etapa caliente (HSM)), métodos térmicos (calorimetría diferencial de barrido (DSC), DSC modulada (mDSC), métodos de difracción tales como difracción de polvo de rayos X (XRPD), y métodos espectroscópicos (FT-Infrarrojo (IR), FT-Raman, RMN de estado sólido (ssNMR) y microscopía confocal de raman (CRM)). En un aspecto, el carácter amorfo del extrusado de dispersión sólida se detecta por difracción de polvo de rayos X (XRPD). En un aspecto, el extrusado de dispersión sólida no exhibe carácter cristalino residual. La figura 6 es un espectro XRPD de un extrusado de dispersión sólida producido de acuerdo con el Ejemplo 1, procedimiento 1. El espectro XRPD muestra el carácter amorfo del extracto de dispersión sólida.

65 Realización [16]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [15], en la que la temperatura de transición vítrea (TG) del extrusado de dispersión sólida es de 45 °C a 120 °C.

Realización [17]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [16], en la que la temperatura de transición vítrea (TG) del extrusado de dispersión sólida es de 60 °C a 110 °C.

Realización [18]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [17], en la que el extrusado de dispersión sólida comprende <3 % p/p del enantiómero S de 2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida.

En un aspecto, la cantidad total de impurezas, incluyendo el enantiómero S de 2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida del extrusado de dispersión sólida es inferior o igual al 3,0 % p/p o superior o igual al 97,0 % p/p del enantiómero R deseado, Compuesto 1. En un aspecto, la cantidad total del enantiómero S es ≤3 %, ≤2,7 %, ≤2,5 %, ≤2,3 %, ≤2,1 %, ≤1,9 %, ≤1,7 %, ≤1,5 %, ≤1,3 %, ≤1,1 %, ≤0,9 %, ≤0,8 %, ≤0,7 %, ≤0,5 %, ≤0,3 %, ≤0,1 %. Las Figuras 7A y 7B son trazas de HPLC de un extrusado de dispersión sólida producido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, procedimiento 2. La optimización de las condiciones del proceso de extrusión reduce la formación del enantiómero S.

Realización [19]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [18], en la que la cantidad de Compuesto 1 es del 3 % al 17 % p/p.

Realización [20]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [19], en la que la cantidad de es del 7 % al 17 % p/p.

Realización [21]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [20], en la que la cantidad de Compuesto 1 es del 8 % al 16 % p/p.

Realización [22]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [8] o [12] a [19], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 4 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [23]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], o [12] a [21], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [24]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [10], o [12] a [21], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 13 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [25]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7] o [11] a [21], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 16 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [26]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [25], en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 5 % al 25 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es del 5 % al 25 % p/p.

Realización [27]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [26], en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 12 % al 24 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es del 12 % al 24 % p/p.

Realización [28]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [27], en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 11 % al 24 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es del 11 % al 24 % p/p.

Realización [29]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [8], [12] a [19], [22], o [26], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 6 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 6 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [30]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], [12] a [21], [23], o [26] a [28], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 12 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 12 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [31]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [10], [12] a [21], [24], o [26] a [28], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 19 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 19 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [32]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [11] a [21], o [25] a [28], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 24 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 24 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [33]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [32], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende croscarmelosa sódica. La croscarmelosa sódica sirva como un disgregante para liberación inmediata. La desintegración va en función del tipo de carga de superdisgregante y dispersión sólida dentro de la formulación.

Realización [34]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [33], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende

croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es del 4 % al 9 % p/p.

Realización [35]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [34], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es del 5 % al 8 % p/p.

5 Realización [36]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [9], [12] a [23], [26] a [30], o [33] a [35], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg o 20 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

10 Realización [37]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [8], [12] a [19], [22], [26] a [29], o [33] a [35], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

15 Realización [38]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], [12] a [21], [23], [26] a [28], [30], o [33] a [36], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante comprende croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

20 Realización [39]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [10] a [21], [24] a [28], o [31] a [35], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 70 o 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante es croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

25 Realización [40]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [11] a [21], [25] a [28], [32] a [35], o [39], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante es croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

30 Realización [41]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [10], [12] a [21], [24], [26] a [28], [31], [33] a [35], o [39], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, en la que el disgregante es croscarmelosa sódica, y en la que la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

35 Realización [42]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [41], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal. En un aspecto, el dióxido de silicio coloidal ayuda a la propiedad de flujo de la mezcla de formulación (polvo mezclado).

40 Realización [43]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [42], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 6 % p/p.

Realización [44]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [43], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 3 % al 6 % p/p.

45 Realización [45]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [44], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 3,5 % al 4,5 % p/p.

Realización [46]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [45], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 4,5 % p/p.

50 Realización [47]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [43], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 5 % p/p.

55 Realización [48]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [43] o [47], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 2 % p/p.

Realización [49]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [43] o [47] a [48], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la cantidad de dióxido de silicio coloidal proporciona un aumento de la estabilidad. En un aspecto, la cantidad de dióxido de silicio coloidal proporciona un aumento de la dureza del comprimido.

60 Realización [50]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [9], [11] a [23], [25] a [30], [32] a [40], o [42] a [47], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5, 20, o 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 4,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

- Realización [51]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [8], [10] a [22], [24] a [29], [31] a [37], o [39] a [49], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5, 70, o 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, en la que el emoliente comprende dióxido de silicio coloidal, y en la que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [52]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [51], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina.
- Realización [53]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [52], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 40 % al 81 % p/p.
- Realización [54]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [53], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 46 % al 81 % p/p.
- Realización [55]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [53], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 40 % al 80 % p/p.
- Realización [56]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [55], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 51 % al 74 % p/p.
- Realización [57]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [55], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 47 % al 70 % p/p.
- Realización [58]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [8], [12] a [19], [22], [26], [29], [33] a [37], [42] a [47], o [50] a [55], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 80% p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [59]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], [12] a [21], [23], [26] a [28], [30], [33] a [36], [38], [42] a [47], o [50] a [56], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 70 % al 74 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [60]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], [12] a [21], [23], [26] a [28], [30], [33] a [36], [38], [42] a [47], o [50] a [57], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 70 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [61]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9], [12] a [21], [23], [26] a [28], [30], [33] a [36], [38], [42] a [47], o [50] a [56], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 74 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [62]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [10], [12] a [21], [24], [26] a [28], [31], [33] a [35], [39], [42] a [49], o [51] a [57], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 59 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [63]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [11] a [21], [25] a [28], [32] a [35], [39] a [40], o [42] a [57], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es del 47 % al 51 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [64]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [11] a [21], [25] a [28], [32] a [35], [39] a [40], [42] a [49], [52] a [55], o [57], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 47 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [65]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [11] a [21], [25] a [28], [32] a [35], [39] a [40], [42] a [49], o [52] a [57], en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, en la que la carga comprende celulosa microcristalina, y en la que la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 51 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.
- Realización [66]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [65], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio. En un aspecto, el estearato de magnesio proporciona la lubricación de la formulación durante la

compresión.

Realización [67]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [66], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la cantidad de estearato de magnesio es del 0,3 % al 0,7 % p/p.

5 Realización [68]: La composición farmacéutica de una cualquiera de la realización [1] a [67], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la cantidad de estearato de magnesio es del 0,4 % al 0,5 % p/p.

10 Realización [69]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [68], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p.

15 Realización [70]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [69], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5, 20, 70, o 100 mg, en la que la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

20 Realización [71]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [9], [11] a [23], [25] a [30], [32] a [40], [42] a [47], o [48] a [70], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 5, 20, o 100 mg, en la que la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

25 Realización [72]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [7], [9] a [21], [23] a [28], [30] a [36], [38] a [57], o [59] a [70], en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio, y en la que la composición está en forma de un comprimido o cápsula de 20, 70, o 100 mg, en la que la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [73]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [72] puede estar además recubierta con película.

Realización [74]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [73], en la que la cantidad de agente de revestimiento de película en peso basado en un núcleo de comprimido es del 1 % al 10 % p/p.

30 Realización [75]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [74], en la que la cantidad de agente de revestimiento de película en peso basado en un núcleo de comprimido es del 1,5 % al 7 % p/p.

Realización [76]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [75], en la que la cantidad de agente de revestimiento de película en peso basado en un núcleo de comprimido es del 2 % al 5 % p/p.

35 Realización [77]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [76], en la que el revestimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido del comprimido revestido con película contiene al menos uno o más agentes de formación de película farmacéuticamente aceptables.

Realización [78]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [77], en la que el revestimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido del comprimido revestido con película contiene al menos uno o más agentes de formación de película farmacéuticamente aceptables, en la que el agente de formación de película comprende hipromelosa.

40 Realización [79]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [78], en la que el revestimiento de película del comprimido revestido con película puede contener uno o más plastificantes y/o uno o más pigmentos de color.

45 Realización [80]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [79], en la que el revestimiento de película del comprimido revestido con película puede contener uno o más plastificantes y/o uno o más pigmentos de color, en la que el plastificante comprende polietilenglicol.

Realización [81]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [80], en la que el revestimiento de película del comprimido revestido con película puede contener uno o más plastificantes y/o uno o más pigmentos de color, y en la que los pigmentos de color comprenden dióxido de titanio y óxido férrico.

50 Realización [82]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [81], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 20 % al 95 % p/p de agente de formación de película.

55 Realización [83]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [82], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 50 % al 90 % p/p de agente de formación de película.

Realización [84]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [83], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 5 % al 40 % p/p de plastificante.

Realización [85]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [84], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 8 % al 30 % p/p de plastificante.

60 Realización [86]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [85], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 0,1 % al 10 % p/p de pigmento de color.

65 Realización [87]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [86], en la que el revestimiento de película de los comprimidos revestidos con película comprende del 0,3 % al 5 % p/p de pigmento de color.

Las capas de película pueden prepararse a partir de un agente de revestimiento de película de premezcla, en el que

## ES 2 744 298 T3

el agente de revestimiento de película de premezcla comprende el nombre comercial OPADRY®. Ejemplos de agentes de revestimiento de película incluyen OPADRY® Red 03F45081 (1008 g) (fabricado por COLORCON® JAPAN; que contiene hipromelosa 2910, macrogol 6000, óxido de titanio y óxido férrico rojo) y OPADRY® Yellow 03F42240 (2016 g) (fabricado por COLORCON® JAPAN; que contiene hipromelosa 2910, macrogol 6000, óxido de titanio y óxido férrico amarillo).

5

Realización [88]: Una composición farmacéutica que es:

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
extrusado de dispersión sólida	10,0
celulosa microcristalina	80,0
croscarmelosa sódica	5,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
estearato de magnesio	0,5

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
extrusado de dispersión sólida	20,0
celulosa microcristalina	70,0
croscarmelosa sódica	5,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
estearato de magnesio	0,5

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
extrusado de dispersión sólida	40
celulosa microcristalina	47,0
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
Estearato de magnesio	0,5

10

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	20,0
celulosa microcristalina	74,0
croscarmelosa sódica	5,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Red (% del peso del núcleo del comprimido)	4,2

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	32,4
celulosa microcristalina	58,6
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Yellow (% del peso del núcleo del comprimido)	3,3

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	40,0
celulosa microcristalina	51,0
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Red (% del peso del núcleo del comprimido)	1,12
OPADRY® Yellow (% del peso del núcleo del comprimido)	2,24

Realización [89]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [88], en la que la composición farmacéutica es sustancialmente amorfa. En un aspecto, la composición farmacéutica sustancialmente amorfa comprende una cantidad de Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, la cantidad de Compuesto 1 cristalino es inferior al 30 %, inferior al 29 %, inferior al 28 %, inferior al 27 %, inferior al 26 %, inferior al 25 %, inferior al 20 %, inferior al 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 4 %. En un aspecto, la composición farmacéutica sustancialmente amorfa se produce tras la recristalización del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica que comprende originalmente extrusado de dispersión sólida amorfo.

El carácter amorfo de una composición farmacéutica puede detectarse usando métodos analíticos, incluyendo, pero sin limitación, métodos microscópicos (microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía de luz polarizada (PLM), microscopía de etapa caliente (HSM)), métodos térmicos (calorimetría diferencial de barrido (DSC), DSC modulada (mDSC), métodos de difracción (XRPD), y métodos espectroscópicos (FT-Infrarrojo (IR), FT-Raman, RMN de estado sólido (ssNMR) y microscopía confocal de raman (CRM)). En un aspecto, el carácter amorfo de una composición farmacéutica se detecta por difracción de polvo de rayos X (XRPD).

En un aspecto, la cantidad de sustancia cristalina en una composición farmacéutica sustancialmente amorfa se puede determinar usando una curva de calibración basada en muestras de contenido cristalino variable (regiones alta y baja). En un aspecto, la cantidad de Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica sustancialmente amorfa de la invención puede afectar a la solubilidad de la composición. En un aspecto, la cantidad de Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica sustancialmente amorfa de la invención puede afectar a la biodisponibilidad de la composición. En un aspecto, menos del 30 % del Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica sustancialmente amorfa no reduce la solubilidad y/o biodisponibilidad de la composición. En otro aspecto, menos del 29 %, menos del 28 %, menos del 27 %, menos del 26 %, menos del 24 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 4 % del Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición farmacéutica sustancialmente amorfa no reduce significativamente la solubilidad y/o biodisponibilidad de la composición. Realización [90]: Un extrusado de dispersión sólida que comprende (1) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [91]: El extrusado de dispersión sólida de la realización [90], que comprende (1) del 30 % al 50 % p/p del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) del 70 % al 50 % p/p de un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [92]: El extrusado de dispersión sólida de una cualquiera de las realizaciones [90] a [91], que comprende (1) del 35 % al 45 % p/p del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) del 65 % al 55 % p/p de un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [93]: El extrusado de dispersión sólida de una cualquiera de las realizaciones [90] a [92], que comprende (1) aproximadamente el 40 % p/p del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) aproximadamente el 60 % p/p de un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [94]: La dispersión sólida de una cualquiera de las realizaciones [90] a [93], en la que el extrusado de dispersión sólida comprende el Compuesto 1. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente como sustancialmente puro. "Sustancialmente puro" significa más del noventa y cinco por ciento puro.

Realización [95]: La dispersión sólida de una cualquiera de las realizaciones [90] a [93], en la que el extrusado de dispersión sólida comprende una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1.

Realización [95A]: La dispersión sólida de una cualquiera de las realizaciones [90] a [95], en la que el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es copovidona.

El Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado en esta invención, puede estar en forma cristalina, forma amorfa o forma sustancialmente amorfa antes de la formulación de la dispersión sólida. La figura 8 es un patrón XRPD representativo del Compuesto 1 en forma cristalina.

Se entenderá que cualquiera de las realizaciones anteriores se puede combinar para formar realizaciones adicionales.

#### Proceso para preparar composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el inhibidor de cinasa pan-Raf, Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A continuación se explican procesos para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención.

Específicamente, los procesos para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención generalmente implican un proceso de extrusión seguido de un proceso de formulación. Se observó la formación de una impureza quiral inactiva y se determinó que estaba directamente relacionada con la técnica de producción térmica empleada, lo que requiere una cantidad significativa de trabajo para el desarrollo del proceso de extrusión. La incorporación de aditivos de procesamiento tales como el poloxámero y el polisorbato no pudo mostrar una reducción significativa en el nivel de formación de impurezas quirales. Adicionalmente, los aditivos de procesamiento parecían comprometer la estabilidad amorfa de la dispersión sólida. Los estudios de optimización de procesos

finalmente lograron una reducción de la formación de impurezas a través del control de las condiciones de extrusión relacionadas con el tiempo de residencia de la fusión.

El proceso de extrusión implica la adición de copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo, por ejemplo, Kollidon® VA 64, al Compuesto 1 para formar un extrusado de dispersión sólida. El proceso de formulación implica la adición de celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio al extrusado de dispersión sólida producido por el proceso de extrusión para formar una composición farmacéutica de la invención. La figura 1A es un diagrama de flujo que ilustra un proceso representativo para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención de acuerdo con los Ejemplos 1, 2 y 3. En la figura 1, la mezcla previa a la extrusión, la extrusión en estado fundido y la molienda son etapas del proceso de extrusión, y la premezcla y la mezcla final son pasos en el proceso de formulación. La figura 1B es un diagrama de flujo que ilustra un proceso representativo para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención producidas de acuerdo con los Ejemplos 1, 4, 5 y 6. En la figura 1B, la mezcla previa a la extrusión, la extrusión por fusión y la molienda son etapas en el proceso de extrusión, y la premezcla, la mezcla final, la compresión de comprimidos y el revestimiento son etapas en el proceso de formulación.

El Compuesto 1 y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo, por ejemplo, copovidona, son ingredientes del proceso de extrusión. La celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio son ingredientes del proceso de formulación que se añadirán al extrusado de dispersión sólida resultante producido por el proceso de extrusión. OPADRY® como agente de revestimiento de película es un ingrediente del proceso de formulación que se añadirá al núcleo del comprimido con el polvo mezclado final.

Específicamente, en el proceso de extrusión, el Compuesto 1 y el copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo, por ejemplo, la copovidona, se pesan, se tamizan y se mezclan con precisión usando mezcla de alto cizallamiento para formar una mezcla de polvo de preextrusión.

Se configura una extrusora de fusión en caliente adecuada (por ejemplo, husillo doble, Leistritz Nano-16 mm o Micro-18 mm) con el equipo de soporte apropiado, incluyendo un transportador de enfriamiento (por ejemplo, Dorner modelo 220M060600D0169 o Nara TBC-309-DC) y alimentador con sinfín (por ejemplo, alimentador gravimétrico K-Tron, por ejemplo, con sinfín de doble vuelo de 20 mm). Los parámetros de procesamiento de ejemplo son los siguientes: velocidad de alimentación: 2,0 kg/h; velocidad de husillo: 250 rpm; y temperatura del barril: 170, 140, 90, 50 °C o 1,0 kg/h; velocidad de husillo: 275 rpm; y temperatura del barril: 175, 140, 90, 50 °C. El Compuesto 1 presenta un punto de fusión relativamente alto a 204 °C y el análisis gravimétrico térmico (TGA) mostró que el Compuesto 1 es relativamente estable a temperaturas elevadas por debajo de 200 °C.

La mezcla de polvo se alimenta a la extrusora de fusión en caliente, y el extrusado de dispersión sólida resultante se enfría y se muele usando un molino de impacto adecuado con configuración de martillo delantero (por ejemplo, molino de martillos Fizmll L1A) o un rotor de múltiples clavijas (por ejemplo, molino de muestras SAM NARA). El extrusado molido se puede cribar usando un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 20 operada a 9.000 rpm) para eliminar el material de gran tamaño y después se puede cribar a través de un segundo tamiz adecuado (por ejemplo, malla 60). El extrusado de dispersión sólida resultante se lleva al proceso de formulación. Como alternativa, solo parte del extrusado de dispersión sólida resultante se lleva al proceso de formulación.

En un aspecto del proceso de formulación, por ejemplo, la figura 1A, los ingredientes se añaden secuencialmente al extrusado de dispersión sólida: celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102, FMC Biopolymer), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer), y puede cribarse usando un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 18). Se añade dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200, Evonik) y se puede cribar usando un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 40) para producir una premezcla, que se mezcla, por ejemplo, durante aproximadamente 20 minutos, usando una mezcladora de clase de difusión. El estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesa con precisión, puede cribarse con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 30) y mezclarse con la premezcla para producir la mezcla final. Mezclar, por ejemplo, durante 20 minutos con un mezclador de clase de difusión. En un aspecto, la mezcla final se comprime en una prensa de comprimidos en comprimidos. En otro aspecto, la mezcla final se carga en una cápsula.

En otro aspecto del proceso de formulación, por ejemplo, la figura 1B, los ingredientes se añaden secuencialmente al extrusado de dispersión sólida: celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 101, FMC Biopolymer), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200, Evonik) se añaden para producir una premezcla, que se mezcla, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos, usando una mezcladora de clase de difusión. El estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesa con precisión, se puede cribar con un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 1,0 mm) y se mezcla con la premezcla para producir la mezcla final. Mezclar, por ejemplo, durante 5 minutos con un mezclador de clase de difusión. La mezcla final se comprime en una prensa de comprimidos en núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se cargan en una máquina de revestimiento de película adecuada (por ejemplo, Driacoater Vario 500/600) y se recubren con la suspensión de pulverización con agente de revestimiento de película de premezcla (por ejemplo, OPADRY®, Colorcon).

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

Realización [96]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (i) extraer una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;
- (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización [97]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (i) extraer una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;
- (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con una carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y
- (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante.

Realización [98]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [97], en el que el proceso comprende además la etapa de (iv-A) comprimir la composición farmacéutica resultante de las etapas (i), (ii), e (iii) en forma de comprimidos o cargar la composición farmacéutica de las etapas (i), (ii), y (iii) en forma de cápsula.

Realización [99]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [98], en el que el proceso comprende además la etapa de (iv-A) comprimir la composición farmacéutica resultante de las etapas (i), (ii), e (iii) en forma de comprimido. En un aspecto, la forma de comprimido proporciona una biodisponibilidad mejorada.

Realización [100]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [99], en el que el proceso comprende además la etapa de (v) recubrir la composición farmacéutica resultante de la etapa (iv) en una forma de comprimido recubierto con película. En un aspecto, la forma de comprimido recubierto con película proporciona una biodisponibilidad mejorada.

Realización [101]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [98], en el que el proceso comprende además la etapa de (iv-B) cargar la composición farmacéutica resultante de las etapas (i), (ii), y (iii) en forma de cápsula.

Realización [102]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [101], en el que la mezcla en la etapa (i) es el Compuesto 1 y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [103]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [101], en el que la mezcla en la etapa (i) es la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

Realización [104]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [103], en el que el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es copovidona. En un aspecto, la copovidona es Kollidon® VA 64. En un aspecto, el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo se seca previamente. En un aspecto, la copovidona se seca previamente a 60 °C durante aproximadamente 8 horas.

Realización [105]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [104], en la que la cantidad de Compuesto 1 es del 3 % al 17 % p/p.

Realización [106]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [105], en la que la cantidad de Compuesto 1 es del 7 % al 17 % p/p.

Realización [107]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [106], en la que la cantidad de Compuesto 1 es del 8 % al 16 % p/p.

Realización [108]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [105] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 4 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [109]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [110]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 13 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [111]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 16 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [112]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [111], en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 5 % al 25 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es del 5 % al 25 % p/p.

Realización [113]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [112], en el que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 12 % al 24 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es del 12 % al 24 % p/p.

Realización [114]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [105], [108], o [112] a [113], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5 mg, en la que la cantidad de

copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 6 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 6 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [115]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109], o [112] a [113], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 12 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 12 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [116]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [110], o [112] a [113], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 70 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 19 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 19 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [117]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107] o [111] a [113], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 100 mg, en la que la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es de aproximadamente el 24 % p/p. En un aspecto, el copolímero es copovidona. En un aspecto, la cantidad de copovidona es de aproximadamente el 24 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [118]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [117], en el que el proceso comprende además la etapa de (i-A) enfriar y moler el extrusado resultante antes de la etapa (ii).

Realización [119]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [118], en el que el proceso comprende además la etapa de (i-A) enfriar y moler el extrusado resultante antes de la etapa (ii) y la etapa de (i-B) cribar el extrusado molido después de la etapa (i-A) y antes de la etapa (ii).

Realización [120]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [119], en el que el proceso comprende además, antes de la etapa (i) proporcionar una mezcla en la que se usa mezcla de alto cizallamiento para preparar la mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

La mezcla de alto cizallamiento puede minimizar las variaciones de potencia (figura 5).

Realización [121]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [120], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona a una velocidad de husillo de 225 rpm a 350 rpm.

Realización [122]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [121], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona a una velocidad de husillo de aproximadamente 250 rpm.

Realización [123]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [121], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona a una velocidad de husillo de aproximadamente 275 rpm.

Realización [124]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [123], en el que la extrusión se realiza en una extrusora después de que la mezcla se suministra a la extrusora a una velocidad de alimentación de 0,5 kg/h a 2,5 kg/h. La sección de alimentación de la extrusora transfiere el material de alimentación al barril de la extrusora.

Realización [125]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [124], en el que la extrusión se realiza en una extrusora después de que la mezcla se suministra a la extrusora a una velocidad de alimentación de 1,0 kg/h a 2,0 kg/h.

Realización [126]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [125], en el que la extrusión se realiza en una extrusora después de suministrar la mezcla a la extrusora a una velocidad de alimentación de aproximadamente 1,0 kg/h.

Realización [127]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [126], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura de gradiente que varía de temperatura ambiente a 180 °C. En un aspecto, la implementación de un perfil de temperatura de gradiente produce una reducción significativa en los niveles de impurezas quirales durante la fabricación. Por ejemplo, aumentar la temperatura proporciona una disminución en la forma cristalina residual del extrusado.

Realización [128]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [127], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura de gradiente que varía de 50 °C a 170 °C.

Realización [129]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [128], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura de gradiente que comprende cuatro zonas de temperatura de (1) aproximadamente 50 °C, (2) aproximadamente 90 °C, (3) aproximadamente 140 °C y (4) de 170 °C a 175 °C. En un aspecto, las temperaturas de barril más bajas producen composiciones con niveles de impurezas quirales más bajos.

Realización [130]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [129], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura de gradiente que comprende cuatro zonas de temperatura de (1) aproximadamente 50 °C, (2) aproximadamente 90 °C, (3) aproximadamente 140 °C, y (4) aproximadamente 170 °C. En un aspecto, las temperaturas de barril más bajas producen composiciones con niveles de impurezas quirales más bajos.

Realización [131]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [129], en el que la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura de gradiente que comprende cuatro zonas de temperatura de (1) aproximadamente 50 °C, (2) aproximadamente

90 °C, (3) aproximadamente 140 °C, y (4) aproximadamente 175 °C. En un aspecto, las temperaturas de barril más bajas producen composiciones con niveles de impurezas quirales más bajos.

Realización [132]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [131], en el que el extrusado de dispersión sólida en la etapa (i) es amorfo. Por ejemplo, el extrusado de dispersión sólida es amorfo según se detecta por XRPD (figura 6). En otro aspecto, el carácter amorfo del extrusado de dispersión sólida puede detectarse utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Realización [133]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [132], en el que la carga de extrusado es del 10 % al 50 % p/p.

Realización [134]: El proceso de una cualquiera de la realización [96] a [133], en el que la carga de extrusado es del 10 % al 40 % p/p.

Realización [135]: El proceso de una cualquiera de la realización [96] a [134], en el que, la carga de extrusado es del 40 % al 50 % p/p. En un aspecto, la carga del extrusado es importante para la velocidad de desintegración. En un aspecto, una forma de comprimido preparada con una dispersión sólida de aproximadamente el 40 % exhibe una disolución rápida, y logra la liberación completa en menos de 10 minutos.

Realización [136]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [105], [108], [112] a [114], [118] a [134] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5 mg que comprende aproximadamente el 10% p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 90 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [137]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109], [112] a [113], [115], o [118] a [134] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg que comprende aproximadamente el 20 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 80 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [138]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [110], [112] a [113], [116], o [118] a [134], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 70 mg que comprende aproximadamente el 32 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 68 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [139]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [111] a [113] o [117] a [135] para preparar una composición de un comprimido o cápsula de 100 mg que comprende aproximadamente el 40 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidiona-acetato de vinilo y (2) aproximadamente el 60 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [140]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [139], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante comprende croscarmelosa sódica. En un aspecto, la croscarmelosa sódica sirva como un disgregante para liberación inmediata. En un aspecto, la desintegración va en función del tipo de carga de superdisgregante y dispersión sólida dentro de la formulación.

Realización [141]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [140], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante es croscarmelosa sódica, y la cantidad de croscarmelosa sódica es del 4 % al 9 % p/p.

Realización [142]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [141], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante es croscarmelosa sódica, y la cantidad de croscarmelosa sódica es del 5 % al 8 % p/p.

Realización [143]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [109], [112] a [115], [118] a [134], [136] a [137], o [140] a [142] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5 mg o 20 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante es croscarmelosa sódica y la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [144]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [110], [112] a [113], [116], [118] a [134], [138], o [140] a [142], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 70 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante es croscarmelosa sódica y la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [145]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [111] a [113], [117] a [135], o [139] a [142], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un disgregante, y en el que el disgregante es croscarmelosa sódica y la cantidad de croscarmelosa sódica es de aproximadamente el 8 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [146]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [145], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente comprende

dióxido de silicio coloidal. En un aspecto, el dióxido de silicio coloidal ayuda en la propiedad de flujo de la mezcla de formulación.

Realización [147]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [146], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente es dióxido de silicio coloidal y la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 6 % p/p.

Realización [148]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [147], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente es dióxido de silicio coloidal y la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 3 % al 6 % p/p.

Realización [149]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [146], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente es dióxido de silicio coloidal y la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 3,5 % al 4,5 % p/p.

Realización [150]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [146], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente es dióxido de silicio coloidal y la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 5 % p/p.

Realización [151]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [146], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que el emoliente es dióxido de silicio coloidal y la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 2 % p/p.

Realización [152]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [109], [111] a [115], [117] a [137], [139] a [143], o [145] a [150], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5, 20, o 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 4,5 % p/p. En un aspecto, la forma es una cápsula. En un aspecto, la forma es un comprimido.

Realización [153]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109] a [113], [115] a [135], [135] a [151], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20, 70 o 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un emoliente, y en el que la cantidad de dióxido de silicio coloidal es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es una cápsula. En un aspecto, la forma es un comprimido.

Realización [154]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [153], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina.

Realización [155]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [54] a [154], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es del 46 % al 81 % p/p.

Realización [156]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [155], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es del 40 % al 80 % p/p.

Realización [157]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [156], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es del 51 % al 74 % p/p.

Realización [158]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [157], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es del 47 % al 70 % p/p.

Realización [159]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [105], [108], [112] a [114], [118] a [133], [136], [140] a [143], [146] a [152], o [154] a [156] para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 80 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [160]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109], [112] a [113], [115], [118] a [134], [137], [140] a [143], o [146] a [158], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es del 74 % al 70 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [161]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109], [112] a [113], [115], [118] a [134], [137], [140] a [143], o [146] a [158], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 70 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [162]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109], [112] a [113], [115], [118] a [134], [137], [140] a [143], o [146] a [158], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 74 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [163]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [110], [112] a [113], [116], [118] a [134], [138], [140] a [142], [144], o [146] a [151], o [154] a [158], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 70 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden

una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 59 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [164]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [111] a [113], [117] a [135], [139] a [142], [145] a [151], [153] a [156], o [158], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una carga, y en el que la carga es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina es de aproximadamente el 47 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [165]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [164], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante comprende estearato de magnesio. En un aspecto, el estearato de magnesio proporciona la lubricación de la formulación durante la compresión.

Realización [166]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [165], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante es estearato de magnesio y la cantidad de estearato de magnesio es del 0,3 % al 0,7 % p/p.

Realización [167]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [166], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante es estearato de magnesio y la cantidad de estearato de magnesio es del 0,4 % al 0,5 % p/p.

Realización [168]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [167], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante es estearato de magnesio y la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p.

Realización [169]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [107], [109] a [113], [118] a [135], [137] a [143], [146] a [158], o [160] a [168], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 20, 70, o 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante es estearato de magnesio y la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [170]: El proceso de la realización de una cualquiera de las realizaciones [96] a [109], [111] a [114], [116] a [135], [137] a [151], [153] a [156], [158], o [165] a [168], para preparar una composición que comprende un comprimido o cápsula de 5, 20, o 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante, y en el que el lubricante es estearato de magnesio y la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 0,5 % p/p. En un aspecto, la forma es un comprimido. En un aspecto, la forma es una cápsula.

Realización [171]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [170], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película. En un aspecto, el agente de revestimiento de película comprende OPADRY®.

Realización [172]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [171], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película, y en el que el agente de revestimiento de película comprende OPADRY®, y en el que la cantidad de OPADRY® es del 0,5 % al 5 % p/p.

Realización [173]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [172], en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película, y en el que el agente de revestimiento de película comprende OPADRY®, y la cantidad de OPADRY® es del 3,3 % al 4,2 % p/p.

Realización [174]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [173] para preparar una composición que comprende un comprimido de 20 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película, y en el que el agente de revestimiento de película es OPADRY® y la cantidad de OPADRY® es de aproximadamente el 4,2 % p/p.

Realización [175]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [173] para preparar una composición que comprende un comprimido de 70 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película, y en el que el agente de revestimiento de película es OPADRY® y la cantidad de OPADRY® es de aproximadamente el 3,3 % p/p.

Realización [176]: El proceso de una cualquiera de las realizaciones [96] a [173] para preparar una composición que comprende un comprimido de 100 mg, en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de revestimiento de película, y en el que el agente de revestimiento de película es OPADRY® y la cantidad de OPADRY® es de aproximadamente el 3,4 % p/p.

Realización [177]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (i) extraer una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidionona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;
- (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y
- (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante;

en el que la composición farmacéutica preparada comprende:

- 5 del 3 % al 17 % p/p del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 del 5 % al 25 % p/p de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo;  
 del 4 % al 9 % p/p de disgregante;  
 del 3 % al 6 % p/p de emoliente;  
 del 46 % al 81 % p/p de carga; y  
 del 0,3 % al 0,7 % p/p de lubricante.

Realización [178]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- 10 (i) extruir una mezcla de Compuesto 1 y copovidona para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y  
 (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante;

15 en el que la composición farmacéutica preparada comprende:

- 20 del 3 % al 17% p/p del Compuesto 1;  
 del 5 % al 25 % p/p de copovidona;  
 del 4 % al 9 % p/p de croscarmelosa;  
 del 3 % al 6 % p/p de emoliente;  
 del 46 % al 81 % p/p de carga; y  
 del 0,3 % al 0,7 % p/p de lubricante.

Realización [179]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- 25 (i) extruir una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y  
 30 (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante;  
 (iv) comprimir la mezcla final resultante para formar núcleos de comprimido;  
 (v) recubrir los núcleos de comprimido con un agente de revestimiento de película;

35 en el que la composición farmacéutica preparada comprende:

- 40 del 3 % al 17 % p/p del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 del 5 % al 25 % p/p de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo;  
 del 4 % al 9 % p/p de disgregante;  
 del 0,1 % al 5 % p/p de emoliente;  
 del 40 % al 80 % p/p de carga; y  
 del 0,3 % al 0,7 % p/p de lubricante  
 del 0,5 % al 5 % p/p de agente de revestimiento de película.

Realización [180]: Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- 45 (i) extruir una mezcla de Compuesto 1 y copovidona para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y  
 (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante;  
 50 (iv) comprimir la mezcla final resultante para formar núcleos de comprimido;  
 (v) recubrir los núcleos de comprimido con un agente de revestimiento de película;

en el que la composición farmacéutica preparada comprende:

- 55 del 3 % al 17% p/p del Compuesto 1;  
 del 5 % al 25 % p/p de copovidona;  
 del 4 % al 9 % p/p de croscarmelosa;  
 del 3 % al 6 % p/p de emoliente;  
 del 46 % al 81 % p/p de carga; y  
 60 del 0,3 % al 0,7 % p/p de lubricante  
 del 0,5 % al 5 % p/p de agente de revestimiento.

Realización [181]: Una composición farmacéutica preparada por el proceso de cualquiera de las realizaciones [96] a [180].

65 Realización [182]: Una composición farmacéutica preparada por un proceso que comprende las etapas de:

- (i) extraer una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

Realización [183]: Una composición farmacéutica preparada por un proceso que comprende las etapas de:

- (i) extraer una mezcla del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y  
 (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante.

10

Realización [184]: Una composición farmacéutica preparada por un proceso que comprende las etapas de:

15

- (i) extraer una mezcla de Compuesto 1 y copovidona para formar un extrusado de dispersión sólida;  
 (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con carga, disgregante, y emoliente para formar un premezcla; y  
 (iii) mezclar un lubricante con la premezcla resultante;

20

en el que la composición farmacéutica preparada comprende:

- del 3 % al 17% p/p del Compuesto 1;  
 del 5 % al 25 % p/p de copovidona;  
 del 4 % al 9 % p/p de croscarmelosa;  
 del 3 % al 6 % p/p de emoliente;  
 del 46 % al 81 % p/p de carga; y  
 del 0,3 % al 0,7 % p/p de lubricante.

25

30

Realización [185]: La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [181] o [184], en la que la composición farmacéutica es sustancialmente amorfa. En un aspecto, la composición farmacéutica sustancialmente amorfa comprende una cantidad de Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, la cantidad de Compuesto 1 cristalino es inferior al 30 %, inferior al 29 %, inferior al 28 %, inferior al 27 %, inferior al 26 %, inferior al 25 %, inferior al 20 %, inferior al 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 4 %.

35

Realización [186]: Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el principio activo está en una forma de dispersión sólida que comprende polímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo.

40

Realización [187]: La composición farmacéutica de la realización [186], en la que el copolímero es copovidona.  
 Realización [188]: La composición farmacéutica de las realizaciones [186] o [187], en la que la composición farmacéutica es sustancialmente amorfa. En un aspecto, la composición farmacéutica sustancialmente amorfa comprende una cantidad de Compuesto 1 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, la cantidad de Compuesto 1 cristalino es inferior al 30 %, inferior al 29 %, inferior al 28 %, inferior al 27 %, inferior al 26 %, inferior al 25 %, inferior al 20 %, inferior al 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 4 %.

45

Realización [188A]: Un método para mejorar la absorción del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante combinación con un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un sistema amorfo.

50

Realización [188B]: El método de la realización [188A], en el que el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es copovidona.

Se entenderá que cualquiera de las realizaciones anteriores se puede combinar para formar realizaciones adicionales.

#### 55 Utilidad de las composiciones farmacéuticas de la invención

La ruta de cinasa MAP es una ruta de transducción de señal central que está desregulada en una gran cantidad de cánceres y trastornos del desarrollo. Normalmente, la unión de un factor de crecimiento a su receptor activa RAS, que, a su vez, activa uno o más de los miembros de la familia de cinasas RAF, ARAF, BRAF y CRAF (Raf-1). Las cinasas RAF perpetúan la señal al fosforilar y activar MEK, otra cinasa que fosforila una tercera cinasa, ERK. Después, ERK fosforila una serie de objetivos clave que promueven el crecimiento, la supervivencia o la diferenciación.

60

De las proteínas en la cascada, las cinasas RAF tienen los mecanismos reguladores más complejos, incluida la capacidad de formar dímeros. Se reconoce que la dimerización de RAF es una etapa necesaria para la señalización de RAF en múltiples contextos celulares, incluida la activación de RAF normal dependiente de RAS. Además, en

65

algunos entornos oncogénicos, la dimerización de RAF contribuye al papel patogénico de la ruta. Específicamente, RAF señala como un dímero en entornos donde las mutaciones oncogénicas afectan a NRAS, así como en entornos donde hay mutaciones puntuales de la proteína BRAF que no se dirigen al aminoácido V600 de K601.

5 Se ha encontrado que la dimerización de RAF también altera la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con inhibidores de ATP de BRAF de tipo 1 (tal como vemurafenib). En estos entornos, existe una heterodimerización de RAF inducida por inhibidores que conduce a la activación involuntaria de la ruta aguas abajo. Este fenómeno se conoce como activación paradójica de la ruta cinasa MAP y se cree que es el mecanismo por el cual los inhibidores de BRAF tipo 1 inducen ciertos eventos adversos, incluida la formación de  
10 carcinomas de células escamosas (SCC). Es por esta razón que el tratamiento con inhibidores de BRAF tipo 1 puede estar contraindicado en entornos de cáncer donde se producen mutaciones en la familia RAS o las mutaciones V600 o K601 BRAF.

Los inhibidores competitivos de ATP de BRAF de tipo 1 se han desarrollado para dirigirse a las mutaciones BRAF V600\* (tal como V600E) que se producen en melanoma, tiroides, cáncer de colon y NSCLC. Estos inhibidores de BRAF tipo 1 han demostrado ser beneficiosos clínicamente para los pacientes con esta mutación. Las respuestas observadas en estos pacientes pueden explicarse por diferencias en la señalización de la RAF. En esta configuración, BRAF funciona como un monómero RAF en lugar de un dímero RAF. Este monómero RAF, señala independientemente de los estímulos de crecimiento aguas arriba y conduce a la activación constitutiva de la  
15 proteína monomérica BRAF. Como se ha analizado anteriormente, los inhibidores de BRAF tipo 1 pueden ser retenidos para los cánceres en la configuración del dímero RAF. Sin embargo, un inhibidor de pan-RAF, tal como el Compuesto 1, podría en principio funcionar en entornos de dimerización de RAF en contextos mutantes distintos, por ejemplo, BRAF y NRAS.

25 Los modelos preclínicos han sugerido que una dosis máxima tolerada más alta del Compuesto 1 puede lograr una mejor estasis o regresión tumoral. Los efectos farmacodinámicos del Compuesto 1 en los tejidos tumorales de melanoma respaldan aún más esta hipótesis. Por consiguiente, ahora se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden el Compuesto 1 pueden administrarse para lograr una dosis máxima tolerada más alta y, por lo tanto, una cantidad eficaz más alta, si se administra usando un régimen de  
30 dosificación intermitente.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de tratamiento de cáncer en entornos de dimerización de RAF en el contexto de cánceres de mutación positiva en BRAF y NRAS, comprendiendo dicho método administrar dichas composiciones farmacéuticas descritas en el  
35 presente documento a un paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

40 Realización [189]: Una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188], para su uso en un método para el tratamiento del cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una o dos veces a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 1000 mg.

45 Realización [190]: Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, en la que la composición farmacéutica comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la  
50 composición una o dos veces a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 1000 mg.

Realización [191]: La composición farmacéutica para su uso de la realización [190], en la que la composición farmacéutica comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 y un copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 Realización [192]: La composición farmacéutica para su uso de la realización [191], en la que la composición farmacéutica comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 y copovidona y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización [193]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [192], en la que el régimen de dosificación comprende administrar al paciente la composición una vez a la semana con un periodo de descanso de 6 días entre cada administración.

60 Realización [194]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [193], en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición en una sola dosis. Por ejemplo, la cantidad de la composición a administrar durante la semana se administra en una sola dosis los días 1, 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días.

65 Realización [195]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [194], en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición en una dosis dividida. Por ejemplo,

"administrar la composición en una dosis dividida" significa administrar en un momento la mitad de la composición que se administrará durante la semana y administrar en un momento posterior la mitad restante de la composición. En un aspecto, las dos medias dosis se administran el mismo día, por ejemplo, los días 1, 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días. En un aspecto, las dos medias dosis se administran en momentos diferentes en el tiempo con una separación de aproximadamente 12 horas. En un aspecto, las dos medias dosis se administran en momentos diferentes en el tiempo con una separación de 12 horas.

Realización [196]: La composición farmacéutica para su uso de la realización [195], en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición en una dosis dividida en dos días diferentes. Por ejemplo, las dos medias dosis se administran en dos días diferentes, por ejemplo, días 1 y 2, días 8 y 9, días 15 y 16, y días 22 y 23 de un ciclo de 28 días.

Realización [197]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad de la composición administrada cada semana es de 800 mg a 1000 mg.

Realización [198]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 900 mg.

Realización [199]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de 500 mg a 900 mg.

Realización [200]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de 600 mg a 800 mg.

Realización [201]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de 400 mg a 600 mg.

Realización [202]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg.

Realización [203]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de 600 mg a 700 mg.

Realización [204]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 300 mg.

Realización [205]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 400 mg.

Realización [206]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 500 mg.

Realización [207]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 600 mg.

Realización [208]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 700 mg.

Realización [209]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 800 mg.

Realización [210]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que la cantidad administrada cada semana es de aproximadamente 900 mg.

Realización [211]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

Realización [212]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que el cáncer es recidivante.

Realización [213]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [196], en la que el cáncer es refractario.

Realización [214]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [213], en la que el cáncer es cáncer positivo en BRAF y/o NRAS.

Como se usa en el presente documento, "BRAF" se refiere al protooncogen B-Raf, serina/treonina cinasa, el gen asociado con la secuencia de ARNm asignada como N.º de Acceso de GenBank NM\_004333, SEQ ID NO:1 (el marco de lectura abierto es la SEQ ID NO:2, nucleótidos 62 a 2362 de SEQ ID NO:1), que codifica GenPept N.º de Acceso NP\_004324, SEQ ID NO:3). Otros nombres para BRAF incluyen rafB1 y Síndrome de Noonan 7 (NS7). BRAF funciona como una serina/treonina cinasa, tiene una función en la regulación de la ruta de señalización de MAP cinasa/ERK y se puede encontrar en el cromosoma 7q.

Como se usa en el presente documento, "NRAS" se refiere al homólogo de oncogén de neuroblastoma RAS viral (v-ras), el gen asociado con la secuencia de ARNm asignada como N.º de Acceso de GenBank NM\_002524, SEQ ID NO:4 (el marco de lectura abierto es la SEQ ID NO:5, nucleótidos 255 a 824 de SEQ ID NO:4), que codifica GenPept N.º de Acceso NP\_002515, SEQ ID NO:6). Otros nombres para NRAS incluyen síndrome linfoproliferativo autoinmune tipo IV (ALPS4), NRAS1 y Síndrome de Noonan 6 (NS6). NRAS funciona como un oncogén con actividad de GTPasa y se puede encontrar en el cromosoma 1p. NRAS interactúa con la membrana celular y diversas proteínas efectoras, tales como Raf y RhoA, que realizan su función de señalización a través del citoesqueleto y los efectos sobre la adhesión celular (Fotiadou et al. (2007) Mol. Cel. Biol. 27:6742-6755).

Como se usa en el presente documento, la frase "cáncer positivo en BRAF", "cáncer positivo en la mutación BRAF", "cáncer de mutación positiva en BRAF" o "cáncer con mutación positiva en BRAF" significa que el cáncer tiene una o más mutaciones en el gen BRAF. Como se usa en el presente documento, "cáncer positivo en NRAS", "cáncer

positivo en la mutación NRAS", "cáncer de mutación positiva en NRAS", "cáncer con mutación positiva en NRAS" significa que el cáncer tiene una o más mutaciones en el gen NRAS. En un aspecto, el cáncer es de tipo silvestre en BRAF y tiene una o más mutaciones en el gen NRAS. En un aspecto, el cáncer es de tipo silvestre en NRAS y tiene una o más mutaciones en el gen BRAF. En un aspecto, el cáncer tiene una o más mutaciones tanto en el gen BRAF como en el gen NRAS.

Realización [215]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [214], en la que el cáncer es cáncer con mutación positiva en BRAF.

Realización [216]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [215], en la que la una o más mutaciones en BRAF están en el exón 15 u 11.

Realización [217]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [216], en la que la una o más mutaciones en BRAF están en el codón 464-469, 600 o 601.

Realización [218]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [217], en la que la mutación en BRAF es la mutación V600. En un aspecto, la mutación V600 es V600E, V600G, V600A, o V600K; V600E, V600D, o V600K; o V600E, V600D, V600M, V600G, V600A, V600R, o V600K. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600D. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600K. "Mutación V600E" significa la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600K" significa la sustitución de lisina por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600D" significa la sustitución de ácido aspártico por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600G" significa la sustitución de glicina por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600A" significa la sustitución de alanina por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600M" significa la sustitución de metionina por valina en la posición aminoacídica de 600. "Mutación V600R" significa la sustitución de arginina por valina en la posición aminoacídica de 600.

Realización [219]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [218], en la que la una o más mutaciones en BRAF son una mutación no V600E. En un aspecto, una o más mutaciones no V600E son G466A, G466V, N581S, D594H, R146W, L613F, D565\_splice, S394\*, P367R, G469A, G469V, G469\*, G466V, G464V, G397S, S113I, A762E, G469L, D594N, G596S, G596R, D594N, D594H, o G327\_splice. En un aspecto, una o más mutaciones no V600E son G469R, R95T, A621\_splice, V639I, Q609H, G464V, o G466V. El asterisco "\*" significa un codón de terminación.

Realización [220]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [219], en la que el cáncer es cáncer con mutación positiva en NRAS.

Realización [221]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [220], en la que una o más mutaciones en NRAS están en el exón 3 o en el exón 4.

Realización [222]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [221], en la que una o más mutaciones en NRAS están en el codón 59, 61, 117 o 146.

Realización [223]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [222], en la que la mutación en NRAS es Q61. En un aspecto, la mutación en NRAS es Q61R, Q61K, Q61 I, Q61H, o Q61P. En un aspecto, la mutación en NRAS es Q61R.

Realización [224]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [223], en la que el cáncer es cáncer de piel, ocular, gastrointestinal, de tiroides, mama, ovario, pulmón, cerebro, laringe, cuello del útero, sistema linfático, del tracto genitourinario, u óseo.

Realización [225]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de piel.

Realización [226]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer ocular.

Realización [227]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de tiroides.

Realización [228]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de mama.

Realización [229]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], opcionalmente en la que el cáncer es cáncer de ovario.

Realización [230]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de pulmón.

Realización [231]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de cerebro.

Realización [232]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de laringe.

Realización [233]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer gastrointestinal.

Realización [234]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de cuello del útero.

Realización [235]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer del sistema linfático.

Realización [236]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer del tracto genitourinario.

Realización [237]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224],

en la que el cáncer de hueso. En un aspecto, el cáncer de hueso es mieloma múltiple.

Realización [238]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [225], en la que el cáncer es cáncer de piel. En un aspecto, el cáncer de piel es melanoma. En un aspecto, el melanoma es melanoma localmente avanzado, metastásico y/o no resecable. En un aspecto, el melanoma está localmente avanzado. En un aspecto, el melanoma es metastásico. En un aspecto, el melanoma es melanoma no resecable. En un aspecto, el melanoma es melanoma con mutación positiva en BRAF. En un aspecto, el melanoma es melanoma cutáneo con mutación positiva en BRAF. En un aspecto, la mutación en BRAF se selecciona de mutación V600E, V600K y V600D. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600K. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600D. En un aspecto, el melanoma es melanoma con mutación positiva en NRAS. En un aspecto, el melanoma es melanoma cutáneo con mutación positiva en NRAS. En un aspecto, el melanoma es melanoma cutáneo con mutación negativa en BRAF/NRAS (tipo silvestre). En un aspecto, el melanoma es de origen cutáneo, uveal, o mucoso. En un aspecto, el melanoma es de origen cutáneo. En un aspecto, el melanoma es de origen uveal. En un aspecto, el melanoma es de origen mucoso.

Realización [239]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer ocular. En un aspecto, el cáncer ocular es melanoma ocular.

Realización [240]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de cerebro. En un aspecto, el cáncer de cerebro es glioma, neuroblastoma o astrocitoma. En un aspecto, el cáncer de cerebro es glioma. En un aspecto, el cáncer de cerebro es neuroblastoma. En un aspecto, el cáncer es astrocitoma.

Realización [241]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer del tracto genitourinario. En un aspecto, el cáncer del tracto genitourinario es cáncer de vejiga o de próstata. En un aspecto, el cáncer es cáncer de vejiga. En un aspecto, el cáncer es cáncer de próstata.

Realización [242]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es cáncer de tiroides papilar.

Realización [243]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [224], en la que el cáncer es un cáncer gastrointestinal. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de esófago, estómago, colorrectal, hígado, renal, páncreas, o vesícula biliar. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de esófago. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de estómago. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer colorrectal. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de hígado. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer renal. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de páncreas. En un aspecto, el cáncer gastrointestinal es cáncer de la vesícula biliar.

Realización [244]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de melanoma en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el melanoma es BRAF de tipo silvestre y tiene una mutación en el gen NRAS. En un aspecto, la mutación en NRAS está en el exón 3 o 4. En un aspecto, la mutación en NRAS es Q61. En un aspecto, el melanoma es recidivante y/o refractario.

Realización [245]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de melanoma en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el melanoma tiene una mutación en el gen BRAF. En un aspecto, la mutación en BRAF está en el exón 15 u 11. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E. En un aspecto, el melanoma es recidivante y/o refractario.

Realización [246]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de cáncer colorrectal en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el cáncer colorrectal tiene una mutación en el gen BRAF. En un aspecto, la mutación en BRAF está en el exón 15 u 11. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E.

Realización [247]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el cáncer de pulmón de células no pequeñas tiene una mutación en el gen BRAF. En un aspecto, la mutación en BRAF es no V600E. En un aspecto, la mutación en BRAF está en el exón 15 u 11. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E.

Realización [248]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de cáncer colorrectal en un

- paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el cáncer colorrectal tiene una mutación en el gen NRAS. En un aspecto, la mutación en NRAS está en el exón 3 o 4. En un aspecto, la mutación en NRAS está en el codón 59, 61, 117, o 146.
- 5 Realización [249]: Una composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de cáncer de tiroides en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una vez a la semana y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 700 mg, en la que el cáncer de tiroides tiene una mutación en el gen BRAF. En un aspecto, la mutación en BRAF está en el exón 15 u 11. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E.
- 10 Realización [250]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [249], en la que el paciente no ha sido tratado con terapia previa con uno o más inhibidores de RAF y/o MEK.
- Realización [251]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [249], en la que la respuesta del paciente al tratamiento previo con inhibidores de la RAF y/o inhibidores de MEK ha 1) recaído después de una respuesta objetiva, 2) no pudo demostrar una respuesta objetiva, y/o 3) no pudo tolerar tal régimen debido a una toxicidad inaceptable.
- 20 Realización [252]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [249], en la que el paciente ha recibido al menos una línea de terapia anticancerosa previa. En un aspecto, la composición farmacéutica para su uso es para tratar a un paciente después del fracaso de al menos una quimioterapia estándar.
- 25 Realización [253]: La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las realizaciones [189] a [249], en la que el paciente no ha sido tratado con ningún tratamiento anticanceroso previo, excepto el tratamiento con ipilimumab, mAb anti-PD-1, y/o anti-PDL-1.
- Realización de referencia [254]: También se describe en el presente documento un método para determinar si tratar a un paciente con una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones [1] a [89] o [181] a [188] que comprende:
- 30 a) medir al menos una característica de al menos uno o más marcadores BRAF y/o NRAS asociados con la mutación genética en una muestra de paciente que comprende células tumorales;
- b) identificar si la al menos una característica medida en la etapa a) es informativa para el resultado después del tratamiento con la composición farmacéutica; y
- 35 c) determinar tratar al paciente con la composición farmacéutica si la característica informativa indica que las células tumorales comprenden al menos un gen marcador con un estado mutacional en BRAF y/o NRAS que indique un resultado favorable al tratamiento con la composición farmacéutica.
- 40 Realización de referencia [255]: El método de la realización de referencia [254], en el que la al menos una característica es la secuencia.
- Realización de referencia [256]: El método de la realización de referencia [254] o [255], en el que el estado mutacional de al menos uno de los marcadores BRAF y/o NRAS es mutante.
- Realización de referencia [257]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [256], en el que el estado mutacional del marcador BRAF es mutante.
- 45 Realización de referencia [258]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [257], en el que la mutación en BRAF está en el exón 15 u 11.
- Realización de referencia [259]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [258], en la que la una o más mutaciones en BRAF están en el codón 464-469, 600 o 601.
- 50 Realización de referencia [260]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [259], en la que la mutación en BRAF es la mutación V600. En un aspecto, la mutación V600 es V600E, V600G, V600A, o V600K; V600E, V600D, o V600K; o V600E, V600D, V600M, V600G, V600A, V600R, o V600K. En un aspecto, la mutación en BRAF es V600E.
- Realización de referencia [261]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [260], en el que la mutación en BRAF es una mutación no V600E.
- 55 Realización de referencia [262]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [261], en el que el estado mutacional del marcador NRAS es mutante.
- Realización de referencia [263]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [262], en el que la una o más mutaciones en NRAS están en el exón 3 o el exón 4.
- 60 Realización de referencia [264]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [263], en el que la una o más mutaciones en NRAS están en el codón 59, 61, 117, o 146.
- Realización de referencia [265]: El método de una cualquiera de las realizaciones de referencia [254] a [264], en el que la mutación en NRAS es Q61. En un aspecto, la mutación en NRAS es Q61R, Q61K, Q61 I, Q61H, o Q61P. En un aspecto, la mutación en NRAS es Q61R.
- 65 Realización [266]: Una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con cáncer (particularmente un cáncer seleccionado de los cánceres

descritos en el presente documento), el paciente se determina como uno en el que existe una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento mediante un método que comprende someter una muestra de ácido nucleico de una muestra de cáncer (tumor) del paciente a pruebas mutacionales en BRAF o NRAS o PCR, en la que la presencia de al menos una mutación en el gen BRAF o NRAS, tal como, por ejemplo, una o más de las mutaciones descritas en el presente documento, indica una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento. Realización de referencia [267]: Un método para tratar a un paciente que tiene cáncer (particularmente un cáncer descrito en el presente documento), comprendiendo dicho método:

- i) obtener una muestra de ácido nucleico de una muestra de cáncer de dicho paciente;
- ii) someter la muestra a pruebas mutacionales en BRAF o NRAS o PCR e identificar la presencia de al menos una mutación en el gen BRAF o NRAS (tal como, por ejemplo, una o más de las mutaciones descritas en el presente documento); y
- iii) administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, al paciente en cuya muestra se identifica la presencia de al menos una mutación en el gen BRAF o NRAS (tal como por ejemplo, una o más de las mutaciones descritas en el presente documento).

Se entenderá que cualquiera de las realizaciones anteriores se puede combinar para formar realizaciones adicionales.

### Procedimientos generales

En algunas realizaciones, se puede identificar una mutación en un marcador secuenciando un ácido nucleico, por ejemplo, un ADN, ARN, ADNc o una proteína correlacionada con el gen marcador, por ejemplo, un gen marcador del genotipo, por ejemplo, BRAF o NRAS. Existen varios métodos de secuenciación conocidos en la técnica para secuenciar ácidos nucleicos. Un cebador de ácido nucleico puede diseñarse para unirse a una región que comprende un sitio de mutación potencial o puede diseñarse para complementar la secuencia mutada en lugar de la secuencia de tipo silvestre. Los pares de cebadores pueden diseñarse para agrupar una región que comprende una mutación potencial en un gen marcador. Se puede usar un cebador o un par de cebadores para secuenciar una o ambas cadenas de ADN correspondientes al gen marcador. Se puede usar un cebador junto con una sonda, por ejemplo, una sonda de ácido nucleico, por ejemplo, una sonda de hibridación, para amplificar una región de interés antes de la secuenciación para aumentar las cantidades de secuencia para la detección de una mutación en un gen marcador. Los ejemplos de regiones que pueden secuenciarse incluyen un gen completo, transcripciones del gen y un fragmento del gen o la transcripción, por ejemplo, uno o más de exones o regiones no traducidas o una porción de un marcador que comprende un sitio de mutación. Se pueden encontrar ejemplos de mutaciones para la selección de cebadores y el análisis de secuencia o composición en bases de datos públicas que recopilan información sobre mutaciones, tales como la Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) mantenida por el National Center for Biotechnology Information (Bethesda, MD) y la base de datos del Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) mantenida por el Wellcome Trust Sanger Institute (Cambridge, RU).

Los métodos de secuenciación son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de métodos incluyen el método Sanger, el método SEQUENOM™ y los métodos Secuenciación de Próxima Generación (NGS "Next Generation Sequencing"). El método Sanger, que comprende el uso de electroforesis, por ejemplo, electroforesis capilar para separar fragmentos de ADN marcados con cebador alargado, puede automatizarse para aplicaciones de alto rendimiento. La secuenciación de la extensión del cebador se puede realizar después de la amplificación por PCR de las regiones de interés. El software puede ayudar con las llamadas de base de secuencia y con la identificación de mutaciones. El análisis de secuenciación SEQUENOM™ MASSARRAY® (San Diego, CA) es un método de espectrometría de masas que compara la masa real con la masa esperada de fragmentos particulares de interés para identificar mutaciones. La tecnología NGS (también llamada "secuenciación masiva paralela" y "secuenciación de segunda generación") en general proporciona un rendimiento mucho mayor que los métodos anteriores y utiliza una diversidad de enfoques (revisado en Zhang et al. (2011) J. Genet. Genomics 38:95-109 y Shendure y Hanlee (2008) Nature Biotech. 26:1135-1145). Los métodos NGS pueden identificar mutaciones de baja frecuencia en un marcador en una muestra. Algunos métodos NGS (véase, por ejemplo, secuenciador genómico GS-FLX (Roche Applied Science, Branford, CT), analizador de genoma (Illumina, Inc. San Diego, CA) analizador SOLID™ (Applied Biosystems, Carlsbad, CA), Polonator G.007 (Dover Systems, Salem, NH), HELISCOPE™ (Helicos Biosciences Corp., Cambridge, MA)) usan secuenciación de matriz cíclica, con o sin amplificación clonal de productos de PCR separados espacialmente en una celda de flujo y diversos esquemas para detectar el nucleótido marcado modificado que se incorpora mediante la enzima de secuenciación (por ejemplo, polimerasa o ligasa). En un método NGS, los pares de cebadores pueden usarse en reacciones de PCR para amplificar regiones de interés. Las regiones amplificadas se pueden ligar en un producto concatenado. Las bibliotecas clonales se generan en la celda de flujo a partir de la PCR o los productos ligados y se amplifican aún más (PCR "puente" o "agrupación") para la secuenciación de un solo extremo a medida que la polimerasa añade una base marcada, terminada reversiblemente que se obtiene por imagen en uno de los cuatro canales, dependiendo de la identidad de la base etiquetada y después se elimina para el siguiente ciclo. El software puede ayudar en la comparación con secuencias genómicas para identificar mutaciones. Otro método NGS es la secuenciación de exomas, que se centra en la secuenciación de los exones de todos los genes del genoma. Al igual que con otros métodos NGS, los exones pueden enriquecerse mediante métodos de captura o métodos de amplificación.

En algunas realizaciones, ADN, por ejemplo, el ADN genómico correspondiente al marcador de tipo silvestre o mutado puede analizarse tanto en formatos *in situ* como *in vitro* en una muestra biológica usando métodos conocidos en la técnica. El ADN puede aislarse directamente de la muestra o aislarse después de aislar otro componente celular, por ejemplo, ARN o proteína. Los kits están disponibles para el aislamiento de ADN, por ejemplo, el kit de micro ADN QIAAMP® (Qiagen, Valencia, CA). El ADN también puede amplificarse usando dichos kits.

En otra realización, el ARNm correspondiente al marcador puede analizarse tanto en formatos *in situ* como *in vitro* en una muestra biológica usando métodos conocidos en la técnica. Muchos métodos de detección de expresión usan ARN aislado. Para los métodos *in vitro*, cualquier técnica de aislamiento de ARN que no seleccione contra el aislamiento de ARNm puede utilizarse para la purificación de ARN de células tumorales (véase, por ejemplo, Ausubel et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Nueva York 1987-1999). Además, se puede procesar fácilmente un gran número de muestras de tejido utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, el proceso de aislamiento de ARN de un solo paso de Chomczynski (1989, Patente de EE.UU. N.º 4.843.155). El ARN puede aislarse usando procedimientos estándar (véase, por ejemplo, Chomczynski y Sacchi (1987) Anal. Biochem. 162:156-159), soluciones (por ejemplo, trizol, TRI REAGENT® (Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH; véase la Patente de EE.UU. N.º 5.346.994) o kits (por ejemplo, un kit de aislamiento RNEASY® del grupo QIAGEN® (Valencia, CA) o un sistema de aislamiento de ARN total LEUKOLOCK™, Ambion division de Applied Biosystems, Austin, TX).

Se pueden emplear etapas adicionales para eliminar el ADN de las muestras de ARN. La lisis celular se puede lograr con un detergente no iónico, seguido de microcentrifugación para eliminar los núcleos y, por lo tanto, la mayor parte del ADN celular. Posteriormente, el ADN puede aislarse de los núcleos para el análisis de ADN. En una realización, el ARN se extrae de células de los diversos tipos de interés usando lisis de tiocianato de guanidinio seguido de centrifugación con CsCl para separar el ARN del ADN (Chirgwin et al. (1979) Biochemistry 18:5294-99). El ARN poli(A)+ se selecciona mediante selección con oligo-dT celulosa (véase Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning--A Laboratory Manual (2ª ed.), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.). Como alternativa, la separación del ARN del ADN se puede lograr mediante extracción orgánica, por ejemplo, con fenol caliente o fenol/cloroformo/alcohol isoamílico. Si se desea, se pueden añadir inhibidores de ARNasa al tampón de lisis. Asimismo, para ciertos tipos de células, puede ser deseable añadir al protocolo una etapa de desnaturalización/digestión de proteínas. Para muchas solicitudes, es deseable enriquecer el ARNm con respecto a otros ARN celulares, tal como ARN de transferencia (ARNt) y ARN ribosómico (ARNr). La mayoría de los ARNm contienen una cola de poli(A) en su extremo 3'. Esto les permite enriquecerse mediante cromatografía de afinidad, por ejemplo, usando oligo(dT) o poli(U) acoplado a un soporte sólido, tal como celulosa o medio SEPHADEX.R™ (véase Ausubel et al. (1994) Current Protocols In Molecular Biology, vol. 2, Current Protocols Publishing, Nueva York). Una vez unido, el ARNm de poli(A)+ se eluye de la columna de afinidad usando EDTA 2 mM/SDS al 0,1 %.

Una característica de un marcador de la invención en una muestra, por ejemplo, después de obtener una muestra (por ejemplo, una biopsia tumoral) de un sujeto de prueba, puede evaluarse mediante cualquiera de una amplia diversidad de métodos bien conocidos para detectar o medir la característica, por ejemplo, de un marcador o una pluralidad de marcadores, por ejemplo, de un ácido nucleico (por ejemplo, ARN, ARNm, ADN genómico o ADNc) y/o proteína traducida. Los ejemplos no limitativos de dichos métodos incluyen métodos inmunológicos para la detección de proteínas secretadas, de superficie celular, citoplasmáticas o nucleares, métodos de purificación de proteínas, ensayos de función o actividad proteica, métodos de hibridación de ácido nucleico, que incluyen opcionalmente etapas de "escisión de emparejamiento incorrecto" (Myers, et al. (1985) Science 230:1242) para digerir regiones de emparejamiento incorrecto, es decir, mutantes o variantes, y separación e identificación del mutante o variante de los fragmentos digeridos resultantes, métodos de transcripción inversa de ácidos nucleicos, y métodos de amplificación de ácidos nucleicos y análisis de productos amplificados. Estos métodos incluyen la tecnología de matriz génica/chip, RT-PCR, ensayos de expresión génica TAQMAN® (Applied Biosystems, Foster City, CA), por ejemplo, en condiciones de laboratorio aprobadas por GLP, hibridación *in situ*, inmunohistoquímica, inmunotransferencia, FISH (hibridación fluorescente *in situ*), análisis FACS, transferencia Northern, transferencia Southern, chips de perlas de análisis de ADN INFINIUM® (Illumina, Inc., San Diego, CA), PCR cuantitativa, matrices de cromosomas artificiales bacterianos, matrices de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) (Affymetrix, Santa Clara, CA) o análisis citogenéticos.

Los ejemplos de técnicas para detectar diferencias de al menos un nucleótido entre dos ácidos nucleicos incluyen, pero sin limitación, hibridación selectiva de oligonucleótidos, amplificación selectiva o extensión selectiva de cebadores. Por ejemplo, se pueden preparar sondas de oligonucleótidos en las que el nucleótido polimórfico conocido se coloca centralmente (sondas específicas de alelos o mutantes) y después se hibrida con el ADN objetivo en condiciones que permiten la hibridación solo si se encuentra una coincidencia perfecta (Saiki et al. (1986) Nature 324:163; Saiki et al (1989) Proc. Natl Acad. Sci USA 86:6230; y Wallace et al. (1979) Nucl. Acids Res. 6:3543). Dichas técnicas de hibridación de oligonucleótidos específicos de alelos pueden usarse para la detección simultánea de varios cambios de nucleótidos en diferentes regiones polimórficas o mutadas de NRAS. Por ejemplo, los oligonucleótidos que tienen secuencias de nucleótidos de variantes alélicas o mutantes específicas se unen a un soporte sólido, por ejemplo, una membrana hibridante y este soporte, por ejemplo, membrana, se hibrida entonces

con ácido nucleico de muestra marcado. Por lo tanto, el análisis de la señal de hibridación puede revelar la identidad de los nucleótidos de la muestra de ácido nucleico.

#### PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

5 Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitaciones en el alcance de la invención.

10 Fabricación de formas de dosificación farmacéutica de múltiples componentes con composiciones poliméricas farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento.

Ejemplo 1: Procedimiento experimental para la preparación del extrusado de dispersión sólida

Tabla A. Extrusado de dispersión sólida

Formulación de extrusado de dispersión sólida	Procedimiento 1	Procedimiento 2	Procedimiento 3	
	Peso (g) para el Ejemplo 2 y 3A	Peso (g) para el Ejemplo 3B	Peso (g) para el Ejemplo 4, 5 y 6	(% p/p)
Compuesto 1	1200 g x 3 lote = 3600 g	2000 g x 2 lote = 4000 g	4400 g	40
copovidona	1800 g x 3 lote = 5400 g	3000 g x 2 lote = 6000 g	6600 g	60

15 Procedimiento 1:

1.200 gramos del Compuesto 1 y 1.800 gramos de copovidona (por ejemplo, Kollidon VA64, BASF) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 12) y se mezclaron usando una mezcladora de alto cizallamiento (por ejemplo, mezcladora de alto cizallamiento Vector GMX-25) operada a 325 rpm  $\pm$  25 rpm durante aproximadamente cinco minutos para formar un polvo mezclado de preextrusión.

25 Una extrusora de fusión en caliente de doble husillo adecuada (por ejemplo, Leistritz ZSE-18HP) se configuró con el equipo de soporte apropiado, incluyendo un transportador de enfriamiento (por ejemplo, Dorner Cooling Conveyor) y un alimentador con sinfín (por ejemplo, alimentador gravimétrico K-Tron). Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:

30 Velocidad de alimentación: 1,0 kg/h (Intervalo: 0,5-1,5 kg/h);  
 Velocidad del husillo: 250 rpm (Intervalo: 225-275 rpm);  
 Temperatura del barril: zona 1: 50  $\pm$  5 °C, zona 2: 90  $\pm$  5 °C, zona 3: 140  $\pm$  5 °C, zona 4: 170  $\pm$  5 °C, Calentador de troquel: 165  $\pm$  10 °C

35 Se introdujeron tres lotes del polvo mezclado de preextrusión en la extrusora de fusión en caliente, y el extrusado resultante se enfrió y se molió usando un molino de impacto adecuado con configuración de avance de martillo (por ejemplo, modelo Fizmill L1A) operado a 9.000  $\pm$  1.000 rpm. El extrusado molido se pasó manualmente a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 60).

Procedimiento 2:

40 2.000 gramos del Compuesto 1 y 3.000 gramos de copovidona (por ejemplo, Kollidon VA64, BASF) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 12) y se mezclaron usando una mezcla de alto cizallamiento (por ejemplo, granulador vertical de alto cizallamiento POWREX VG-50) operada a 325 rpm  $\pm$  25 rpm durante aproximadamente diez minutos para forma un polvo mezclado de pre-extrusión.

45 Una extrusora de fusión en caliente de doble husillo adecuada (por ejemplo, Leistritz ZSE-18HP) se configuró con el equipo de soporte apropiado, incluyendo un transportador de enfriamiento (por ejemplo, Dorner End Drive Conveyor) y un alimentador con sinfín (por ejemplo, alimentador gravimétrico K-Tron). Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:

50 Velocidad de alimentación: 1,0 kg/h (Intervalo: 0,5-1,5 kg/h);  
 Velocidad del husillo: 250 rpm (Intervalo: 225-275 rpm);  
 Temperatura del barril: zona 1: 50  $\pm$  5 °C, zona 2: 90  $\pm$  5 °C, zona 3: 140  $\pm$  5 °C, zona 4: 170  $\pm$  5 °C, Calentador de troquel: 165  $\pm$  10 °C;

55 Se introdujeron dos lotes del polvo mezclado de preextrusión en la extrusora de fusión en caliente, y el extrusado resultante se enfrió y se molió usando un molino de impacto adecuado con configuración de avance de martillo (por ejemplo, modelo Fizmill M5A) operado a 6.000  $\pm$  100 rpm. El extrusado molido se pasó a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 60) manualmente o usando un agitador de tamiz automático (por ejemplo, un agitador

de tamiz Kason).

Procedimiento 3:

- 5 4.400 gramos del Compuesto 1 y 6.600 gramos de copovidona (por ejemplo, Kollidon VA64, BASF) se pesaron con precisión y se mezclaron usando una mezcla de alto cizallamiento (por ejemplo granulador de alto cizallamiento Diosna P100) operada a 200 rpm durante aproximadamente diez minutos para formar un polvo mezclado de pre-extrusión.
- 10 Una extrusora de fusión en caliente de doble husillo adecuada (por ejemplo, Leistritz ZSE-18HP) se configuró con el equipo de soporte apropiado, incluyendo un transportador de enfriamiento (por ejemplo, Nara TBC-309-DC) y un alimentador con sinfín (por ejemplo, alimentador gravimétrico K-Tron). Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:
- 15 Velocidad de alimentación: 1,0 kg/h (Intervalo: 0,5-1,5 kg/h);  
 Velocidad del husillo: 275 rpm (Intervalo: 250-300 rpm);  
 Temperatura del barril: zona 1: 50 ± 10 °C, zona 2: 90 ± 10 °C, zona 3: 140 ± 10 °C, zona 4: 175 ± 10 °C, Calentador de troquel: 175 ± 10 °C;
- 20 El polvo mezclado de preextrusión se alimentó a la extrusora de fusión en caliente, y el extrusado resultante se enfrió y se molió usando un pulverizador adecuado con rotor de múltiples clavijas y un tamiz adecuado (por ejemplo, molino de muestras SAM NARA con tamiz de 0,5 mm) operado a 10.000 rpm.

Ejemplo 2: Procedimiento experimental para la composición del Compuesto 1, comprimido de 20 mg

25

Tabla B. Formulación del comprimido de 20 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	20,0
celulosa microcristalina	70,0
croscarmelosa sódica	5,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
estearato de magnesio	0,5

- 1.700 gramos del extrusado tamizado (del Procedimiento 1), 5.950 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102, FMC Biopolymer), 425,0 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 382,5
- 30 gramos de dióxido de silicio coloidal se pesaron con precisión. El extrusado, croscarmelosa sódica y aproximadamente la mitad de la celulosa microcristalina se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender). El dióxido de silicio coloidal se combinó con la celulosa microcristalina restante y se tamizó a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 40) y se cargó en la mezcladora. Y después los polvos se
- 35 mezclaron durante 10 minutos a 25 rpm para producir el polvo de premezcla. 42,5 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 30) y se mezclaron con la premezcla durante 5 minutos a 25 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se comprimó mediante una máquina rotativa de fabricación de comprimidos (por ejemplo, prensa para comprimidos Stokes B2 16) usando un punzón redondo de 9 mm para producir los comprimidos cuyo peso es de 250 mg.

40 Ejemplo 3: Procedimientos experimentales para la composición del Compuesto 1, comprimido de 100 mg

Tabla C. Formulación del comprimido de 100 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	40
celulosa microcristalina	47,0
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
Estearato de magnesio	0,5

- 3.400 gramos del extrusado tamizado (del Procedimiento 1), 3.995 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102, FMC Biopolymer), 680,0 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 382,5
- 45 gramos de dióxido de silicio coloidal se pesaron con precisión. El extrusado, croscarmelosa sódica y aproximadamente la mitad de la celulosa microcristalina se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender). El dióxido de silicio coloidal se combinó con la celulosa microcristalina restante y se tamizó a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 40) y se cargó en la mezcladora. Y después los polvos se
- 50 mezclaron durante 10 minutos a 25 rpm para producir el polvo de premezcla. 42,5 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 30) y se mezclaron con la premezcla durante 5 minutos a 25 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se

comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (por ejemplo, prensa para comprimidos Stokes B2 16) usando un punzón de caplets de 8 mm por 18 mm para producir los comprimidos cuyo peso es de 625 mg.

5

Tabla D. Formulación del comprimido de 100 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	40
celulosa microcristalina	47,0
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	4,5
Estearato de magnesio	0,5

10

6.600 gramos del extrusado tamizado (del Procedimiento 2), 7.755 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102, FMC Biopolymer), 1.320 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 742,5 gramos de dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200, Evonik) se pesaron con precisión. El extrusado y la croscarmelosa sódica se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Showa Kagaku Kikai Kosakusho TM-60S). El dióxido de silicio coloidal se combinó con la celulosa microcristalina y se tamizó a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 30) y se cargó en la mezcladora. Y después los polvos se mezclaron durante 5 minutos a 15 rpm para producir el polvo premezclado. 82,5 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 30) y se mezclaron con el polvo premezclado durante 2 minutos a 15 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se comprimió mediante una máquina rotativa de fabricación de comprimidos (por ejemplo, Kikusui Seisakusho, Ltd AQUARIUS) usando un punzón de caplets de 8 mm por 18 mm para producir comprimidos cuyo peso era de 625 mg.

15

20

Ejemplo 4: Procedimientos experimentales para la composición del Compuesto 1, comprimido revestido con película de 20 mg

Tabla E. Formulación del comprimido revestido con película de 20 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	20,0
celulosa microcristalina	74,0
croscarmelosa sódica	5,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Red (% del peso del núcleo del comprimido)	4,2

25

2.000 gramos del extrusado (del Procedimiento 3), 7.400 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 101, FMC Biopolymer), 500,0 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 50,0 gramos de dióxido de silicio coloidal se pesaron con precisión. El dióxido de silicio coloidal y una parte de la celulosa microcristalina se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con recipiente de mezcla de 10 l) y se mezclaron durante 5 min a 6 rpm. Los polvos se cribaron a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 0,5 mm) y se cargaron en una mezcladora de difusión adecuada (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con un recipiente de mezcla de 40 l). El extrusado, croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina restante se cargaron en la mezcladora. Los polvos se mezclaron durante 15 min a 6 rpm para producir el polvo de premezcla. 50,0 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 1,0 mm) y se mezclaron con la premezcla durante 5 minutos a 6 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se comprimió mediante una máquina rotativa de fabricación de comprimidos (por ejemplo, Korsch XL 100) usando un punzón redondo de 9 mm para producir núcleos de comprimidos cuyo peso es de 250 mg. Posteriormente, se añadieron 840,0 gramos de OPADRY® RED 03F45081 y 6.160 gramos de agua purificada en un tanque y la suspensión de pulverización se preparó por agitación. Los núcleos de comprimido se cargaron en una máquina de revestimiento de película adecuada (por ejemplo, Driacoater Vario 500/600) y se revistieron con la suspensión de pulverización hasta que la cantidad de revestimiento por comprimido alcanzó 10,5 mg.

30

35

40

Ejemplo 5: Procedimientos experimentales para la composición del Compuesto 1, comprimido revestido con película de 70 mg

45

Tabla F. Formulación del comprimido revestido con película de 70 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	32,4

(continuación)

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
celulosa microcristalina	58,6
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Yellow (% del peso del núcleo del comprimido)	3,3

3.241 gramos del extrusado (del Procedimiento 3), 5.859 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 101, FMC Biopolymer), 800,0 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 50,0 gramos de dióxido de silicio coloidal se pesaron con precisión. El dióxido de silicio coloidal y una parte de la celulosa microcristalina se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con recipiente de mezcla de 10 l) y se mezclaron durante 5 min a 6 rpm. Los polvos se cribaron a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 0,5 mm) y se cargaron en una mezcladora de difusión adecuada (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con un recipiente de mezcla de 40 l). El extrusado, croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina restante se cargaron en la mezcladora. Los polvos se mezclaron durante 15 min a 6 rpm para producir el polvo de premezcla. 50,0 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 1,0 mm) y se mezclaron con la premezcla durante 5 min a 6 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se comprimió mediante una máquina rotativa de fabricación de comprimidos (por ejemplo, Korsch XL 100) usando un punzón rectangular de 9 mm por 14 mm para producir núcleos de comprimidos cuyo peso es de 540 mg. Posteriormente, se añadieron 667,0 gramos de OPADRY® Yellow 03F42240 y 4.889 gramos de agua purificada en un tanque y la suspensión de pulverización se preparó por agitación. Los núcleos de comprimido se cargaron en una máquina de revestimiento de película adecuada (por ejemplo, Driacoater Vario 500/600) y se revistieron con la suspensión de pulverización hasta que la cantidad de revestimiento por comprimido alcanzó 18,0 mg.

20 Ejemplo 6: Procedimientos experimentales para la composición del Compuesto 1, comprimido revestido con película de 100 mg

Tabla G. Formulación del comprimido revestido con película de 100 mg

Formulación de la composición farmacéutica	(% p/p)
Extrusado de dispersión sólida	40,0
celulosa microcristalina	51,0
croscarmelosa sódica	8,0
dióxido de silicio coloidal	0,5
estearato de magnesio	0,5
núcleo de comprimido total	100,0
OPADRY® Red (% del peso del núcleo del comprimido)	1,12
OPADRY® Yellow (% del peso del núcleo del comprimido)	2,24

25 4.000 gramos del extrusado (del Procedimiento 3), 5.100 gramos de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 101, FMC Biopolymer), 800,0 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®, FMC Biopolymer) y 50,0 gramos de dióxido de silicio coloidal se pesaron con precisión. El dióxido de silicio coloidal y una parte de la celulosa microcristalina se cargaron en una mezcladora de difusión (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con recipiente de mezcla de 10 l) y se mezclaron durante 5 min a 6 rpm. Los polvos se cribaron a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 0,5 mm) y se cargaron en una mezcladora de difusión adecuada (por ejemplo, Bohle LM40 Bin Blender con un recipiente de mezcla de 40 l). El extrusado, croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina restante se cargaron en la mezcladora. Los polvos se mezclaron durante 15 min a 6 rpm para producir el polvo de premezcla. 50,0 gramos de estearato de magnesio (Mallinckrodt) se pesaron con precisión, se cribaron con un tamiz adecuado (por ejemplo, tamaño de tamiz 1,0 mm) y se mezclaron con la premezcla durante 5 min a 6 rpm para producir el polvo mezclado final. El polvo mezclado final se comprimió por una máquina rotativa de fabricación de comprimidos (por ejemplo, Korsch XL 100) usando un punzón ovalado de 9 mm por 16 mm para producir núcleos de comprimido cuyo peso es de 625 mg. Posteriormente, se añadieron 224,0 gramos de OPADRY® RED 03F45081, 448,0 gramos de OPADRY® Yellow 03F42240 y 4.928 gramos de agua purificada en un tanque y la suspensión de pulverización se preparó por agitación. Los núcleos de comprimido se cargaron en una máquina de revestimiento de película adecuada (por ejemplo, Driacoater Vario 500/600) y se revistieron con la suspensión de pulverización hasta que la cantidad de revestimiento por comprimido alcanzó 21,0 mg.

Ejemplo 7: Desarrollo del vehículo de dispersión sólida de extrusión de fusión en caliente

Debido a la limitada solubilidad del Compuesto 1, se requirió una gran cantidad de trabajo de desarrollo para producir la composición farmacéutica de la presente invención. Los estudios previos a la formulación, incluidas las pruebas significativas relacionadas con la solubilidad, la disolución y la estabilidad, condujeron a la identificación inicial de la dispersión sólida como estrategia para el desarrollo de la formulación. Después del trabajo previo a la formulación, se evaluaron varios tipos diferentes de dispersiones sólidas. Por ejemplo, se intentaron complejos con resinas en un esfuerzo por combinar la liberación lenta de la sustancia farmacológica sin precipitación, y también se prepararon composiciones que comprenden muchos tipos diferentes de polímeros (basados en sólidos y no basados en sólidos), tensioactivos y plastificantes, y se estudiaron las características y la estabilidad de la disolución. Estas dispersiones sólidas se prepararon inicialmente por evaporación del disolvente. Posteriormente, se intentó la extrusión fundida en caliente para evitar el uso de solventes en la fabricación.

La extrusión de fusión se identificó como el método preferido de fabricación para la dispersión sólida del Compuesto 1 debido a la biodisponibilidad oral mejorada proporcionada por el material. Se realizaron estudios de viabilidad adicionales para investigar tipos de polímeros adicionales y otros excipientes. La optimización del tipo de polímero y la carga del fármaco durante la extrusión de fusión en caliente fue crítica para evitar la racemización y la cristalización de la sustancia farmacológica. También se encontró que los parámetros críticos del proceso, tal como la velocidad de alimentación y la temperatura de la zona, tienen un impacto significativo en los atributos críticos del producto (naturaleza amorfa, pureza quiral) de la dispersión sólida.

Los estudios indicaron que se observaron altos niveles de una impureza quiral (el enantiómero S del Compuesto 1) cuando se usó extrusión de fusión en caliente para la producción de los extrusados de dispersión sólida del Compuesto 1. La incorporación de aditivos de procesamiento tales como el poloxámero y el polisorbato no pudo mostrar una reducción significativa en el nivel de formación de impurezas quirales. La Tabla E muestra los resultados de un estudio que se realizó para evaluar los valores de potencia, pureza quiral, disolución sin sumidero y transición vítrea de varias composiciones de dispersión sólida. La copovidona (Kollidon® VA 64) se seleccionó como el polímero primario para la dispersión debido al bajo nivel de formación de impurezas quirales. La cantidad de Compuesto 1 (el isómero R deseado) se midió por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Tabla E. Valores de potencia, pureza quiral, disolución sin sumidero y transición vítrea (TG) de lotes de estudio de cribado

Número de lote	Composición	Potencia (%)	Impureza quiral (%)	Transición vítrea (°C)	AUC <sub>0→6</sub> sin sumidero (µg·h/ml)
1	Compuesto 1: Copovidona (45:55)	99,2	9,49	111	366,102
2	Compuesto 1: Copovidona (45:55)	97,0	4,37	111	3.375,595
3	Compuesto 1: Copovidona: Tween 80 (45:55:10)	ND	ND	ND	ND
4	Compuesto 1: Copovidona: Tween 80 (30:60:10)	99,2	7,61	84	6.216,536
5	Compuesto 1: Copovidona: Tween 80 (40:50:10)	99,2	6,07	81	4.613,41
6	Compuesto 1: Copovidona: Tween 80 (40:50:10)	99,3	17,91	85	ND
7	Compuesto 1: Eudragit® L100-55: Citrato de trietilo (20:64:16)	99,3	50,54	61	8.794,975
8	Compuesto 1: Eudragit® L100-55: Citrato de trietilo (40:54:6)	98,8	50,45	86	4.409,724
9	Compuesto 1:HPMCAS-M (20:80)	100,8	49,29	93	4.489,699
10	Compuesto 1:HPMCAS-M (40:60)	97,0	45,62	92	4.088,841
11	Compuesto 1:Eudragit® E PO (30:70)	94,5	48,14	ND	11.687,956 *
12	Compuesto 1:Copovidona: Poloxámero 407 (40:50:10)	96,8	5,68	109	3.130,347
13	Compuesto 1:Copovidona: Lauril sulfato sódico (40:56:4)	98,4	49,32	ND	5.253,017
14	Compuesto 1:Copovidona:Tween 80 (5:85:10)	101,2	15,45	ND	10.726,54

\*Pruebas de disolución realizadas en fluido gástrico simulado  
 NE = no ensayado  
 HPMCAS-M = acetato succinato de hipromelosa  
 Los lotes 7 a 11 se proporcionan para referencia.

La prueba de disolución sin sumidero se realizó usando un método de centrifuga modificado con medios biosimilares. En resumen, se pesaron con precisión aproximadamente 4,0 mg de dispersión sólida equivalente del Compuesto 1 y se dispersaron en un vial de centrifuga con el 0,5 % p/p de sal biliar (NaTC, POPC), medio de fosfato a pH 6,5 y se almacenaron en agitación a 250 rpm. En puntos de tiempo predeterminados, el vial de centrifuga se

centrifugó a 13.000 rpm y se tomaron muestras de 25 microlitros de sobrenadante sin reemplazo para el análisis por HPLC. El material restante se mezcló vorticialmente brevemente antes de regresar al sistema agitador incubado mantenido a 37 °C para resuspender el material.

5 Las muestras se analizaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando una DSC Diamond. Todas las muestras se analizaron de 25 °C a 225 °C utilizando una velocidad de ascenso de 10 °C/min y un tamaño de muestra de aproximadamente 8 mg. Las temperaturas de transición vítrea natural se obtuvieron mediante análisis del segundo ciclo de calentamiento.

10 Ejemplo 8: Procesamiento de aditivos

15 Las formulaciones seleccionadas de la Tabla E (Lote 2, 5 y 12) usando el vehículo Kollidon® VA 64 se colocaron en una estabilidad de placa abierta acelerada (40 °C/75 % de HR) durante un mes y se examinaron mediante microscopía electrónica de barrido para evaluar la posible recristalización de la superficie. Las imágenes superficiales de composiciones que contienen aditivos de procesamiento tales como Tween 80 y Poloxámero 407, mostraron indicaciones de recristalización. La magnitud de este comportamiento fue influenciada significativamente por el tipo de aditivo seleccionado. Las composiciones que contenían Poloxámero 407 presentaron una recristalización superficial sustancial durante el periodo de almacenamiento, mientras que las formulaciones que usan Tween 80 mostraron solo la recristalización potencial mínima. La dispersión sólida producida sin un coadyuvante de procesamiento presentó una excelente estabilidad amorfa, sin mostrar indicios de recristalización.

20 Las composiciones de Kollidon® VA 64 con y sin un tensioactivo no iónico, Poloxámero 407, de la Tabla E (Lote 2 y 12) también se evaluaron para determinar la mejora de la biodisponibilidad oral en monos cynomolgus. Las composiciones se administraron para alcanzar una dosis objetivo de 25 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 (enantiómero R). Los resultados del desarrollo de la formulación mostraron que estas composiciones proporcionaron propiedades fisicoquímicas similares y también produjeron un comportamiento de disolución sin sumidero similar. Se produjo un segundo lote que contenía Poloxámero 407 para este experimento de dosificación usando una extrusora ZSE-18 mm (los lotes originales se produjeron usando una extrusora Nano-16). Adicionalmente, para mejorar la desintegración de las composiciones, todas las cápsulas dosificadas contenían Polyplasdone XL-10 (Crospovidona) a una carga del 4,0 %. Este segundo lote produjo niveles de potencia e impurezas quirales similares a los descritos previamente para formulaciones equivalentes; sin embargo, presentó una biodisponibilidad oral significativamente reducida en comparación con la formulación libre de Poloxámero 407 (Lote 2). Las formulaciones estudiadas presentaron biodisponibilidades orales relativas del 104 % ± 33 % y el 38 % ± 19 % para las formulaciones que contenían Poloxámero 407 y que no contenían Poloxámero 407, respectivamente.

35 Ejemplo 9: Estudio de biodisponibilidad

40 Se prepararon formas de dosificación de comprimidos y cápsulas para soportar la biodisponibilidad oral en monos cynomolgus. Las formulaciones para cada lote se presentan en la Tabla F a continuación junto con los atributos de composición.

Tabla F.

Material	Comprimidos del Compuesto 1, 100 mg	Cápsulas del Compuesto 1, 100 mg
Extrusado 400 mg/g	40,0 %	86,24 %
Celulosa microcristalina, Avicel PH 102	45,0 %	6,76 %
Polyplasdone XL	--	5,0 %
Croscarmelosa sódica, Ac-Di-Sol	10,0 %	--
Dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200	4,5 %	2,00
Estearato de magnesio	0,5 %	--

Tabla G.

Atributos de la composición de dispersión sólida		
Métrica	Comprimidos del Compuesto 1, Valor de 100 mg	Cápsulas del Compuesto 1, Valor de 100 mg
Potencia	104,7 %	103,9 %
Impurezas totales	0,66 %	0,66 %
RRT 0,79	0,16 %	0,16 %
RRT 0,84	0,05 %	0,05 %
RRT 0,84	0,027 %	0,027 %
Impureza quiral	3,47 %	3,5 %
Carácter amorfo	Amorfo	Amorfo

45 Los comprimidos preparados para apoyar el ensayo con animales se ajustaron en base a la potencia medida y la

pureza quiral del extrusado para lograr una administración objetivo de 100 mg del Compuesto 1. Los valores de potencia tanto para el comprimido como para la cápsula probados en aproximadamente el 103,5 % para tener en cuenta para el nivel de impureza quiral medido del extrusado. Los atributos de composición (Tabla G) asociados con la pureza química indicaron que las formas de dosificación producidas proporcionaron un producto robusto sin descomposición significativa inducida por el proceso de fabricación.

La naturaleza amorfa de las composiciones de dispersión sólida se evaluó mediante XRPD, con patrones de difracción representativos para cada materia prima constituyente y las formas de dosificación respectivas presentadas en la figura 2. Los resultados muestran que solo el estearato de magnesio y el Compuesto cristalino 1 produjeron picos característicos indicativos de su naturaleza cristalina. Se sabía que otros materiales en la composición eran amorfos debido a la ausencia de picos característicos asociados con la estructura cristalina. Las pruebas de ambas composiciones mostraron que los materiales preparados para el estudio eran amorfos, lo que demuestra halos amorfos característicos de los principales excipientes amorfos en las formulaciones. Basándose en estos resultados, las composiciones preparadas demostraron ser amorfas.

El comportamiento de disolución de las composiciones producidas también se evaluó usando disolución de sumidero, con perfiles presentados en la figura 3 (rombo = comprimido; cuadrado = cápsula). Los comprimidos del Compuesto 1 mostraron una disolución rápida. Las formulaciones de cápsulas mostraron una liberación silenciada en relación con la formulación de comprimidos.

Se realizaron estudios preclínicos de biodisponibilidad en monos cynomolgus (n = 3) a una dosis aproximada de 25 mg/kg para evaluar la biodisponibilidad oral de las formas de dosificación de comprimidos y cápsulas preparadas por extrusión de fusión en caliente y secado por pulverización. Se demostró que las composiciones extruidas por fusión proporcionaban valores de AUC superiores en comparación con las formulaciones secadas por pulverización. Los perfiles plasmáticos medios para cada una de las formulaciones se presentan en la figura 4.

Ejemplo 10: La mezcla de alto cizallamiento reduce la variación de potencia

Debido a la naturaleza continua del proceso de extrusión, la variación de potencia debe mantenerse al mínimo para producir un procedimiento de fabricación robusto. Durante las ejecuciones iniciales de desarrollo, se observó una variación significativa de la potencia dentro del lote que no se pudo tener en cuenta basándose en un balance de masa y de la heterogeneidad sugerida de la materia prima durante el procesamiento. Para la preparación de los lotes de desarrollo iniciales, se usó un procedimiento de mezcla en bolsa en el que el Compuesto 1 y Kollidon® VA 64 se añadieron a una bolsa de polietileno y se agitaron manualmente durante un periodo de hasta 5 minutos. Una vez que se observó la variabilidad de la potencia dentro de los lotes, se realizó un cambio de procedimiento para preparar la materia prima mediante el cribado de ambos componentes a través de un tamiz de malla 18 y la mezcla en una mezcladora de alto cizallamiento durante dos minutos a 1.500 rpm. Una comparación retroactiva de los valores de potencia, presentada en la figura 5, mostró que el uso de mezcla de alto cizallamiento redujo significativamente la variación de potencia.

Ejemplo 11: Desintegración de comprimidos

Para el estudio de desintegración preliminar, los comprimidos se prepararon manualmente con una resistencia de 100 mg usando herramientas cóncavas redondas y estándar de 10,0 mm con fuerzas de compresión de 4,8, 6,9, 6,2 y 13,9 kN, respectivamente, de lotes de mezcla que tienen niveles de extrusado del 62,5 % y el 80 %. Las fuerzas utilizadas para la compresión se seleccionaron para producir comprimidos con valores de dureza aproximados de 10,0 ± 5,0 kP. Las pruebas de desintegración se realizaron utilizando fluido gástrico simulado para evaluar el rendimiento. Los resultados de las pruebas de los lotes prototipo mostraron una desintegración limitada, con tiempos medidos mayores de 180 min para las muestras seleccionadas. Se realizó una optimización adicional reduciendo secuencialmente la carga de dispersión sólida y también modificando el grado de diluyente y superdesintegrante utilizado. Para este estudio, se investigaron cuatro modificaciones de formulación y dos tipos de herramientas, como se presenta en la Tabla H. Los resultados mostraron que las reducciones en la carga de dispersión sólida del 62,5 % al 50 % proporcionaron una mejora significativa en el rendimiento de la desintegración, con una mejora adicional observada al reducirse adicionalmente al 40 %.

Tabla H. Estudios de optimización de desintegración para comprimidos de compuesto, 100 mg

Muestra N.º	Variación de formulación	Fuerza (kN)	Dureza (kP)	Tiempo de desintegración (min)
1	62,5 % de extrusado; 22,5 % de MCC, 10 % de XL10 cóncavo estándar redondo de 10 mm	4,8	14,7	>180
2	50 % de extrusado; 35 % de MCC, 10 % de XL10 cóncavo estándar redondo de 10 mm	6,4	10,1	21,3

(continuación)

Muestra N.º	Variación de formulación	Fuerza (kN)	Dureza (kP)	Tiempo de desintegración (min)
3	50 % de extrusado; 35 % de MCC, 10 % de Ac-Di-Sol cóncavo estándar redondo de 10 mm	6,4	9,2	0,3
4	50 % de extrusado; 35 % de MCC:S1500, 10 % de XL10 cóncavo estándar redondo de 10 mm	7,7	8,7	24,8
5	40 % de extrusado; 45 % de MCC, 10 % de Ac-Di-Sol herramientas con forma de caplet de 8 x 18 mm	3,5	8,6	0,3
6	50 % de extrusado; 35 % de MCC, 10 % de Ac-Di-Sol herramientas con forma de caplet de 8 x 18 mm	6,4	11,5	0,4

Ejemplo 12: Optimización de compresión

5 La robustez de la compresión de cada formulación se estudió usando una prensa de comprimidos manual para evaluar el impacto de los parámetros críticos del proceso (tiempo de permanencia y fuerza de compresión) y el tiempo de desintegración y la dureza del comprimido. Para este estudio se implementó un diseño factorial de dos niveles, variando los niveles de cada parámetro crítico del proceso como se muestra en la Tabla I.

10 Se evaluaron los atributos críticos del producto para cada condición de formulación y los resultados se presentan en la Tabla I. Ambas formulaciones exhibieron valores de dureza del comprimido que dependían tanto de la fuerza de compresión como del tiempo de permanencia. El comportamiento de desintegración para ambas formulaciones fue rápido, con tiempos de desintegración medidos inferiores a 5 min para todos los comprimidos estudiados.

Tabla I. Estudio de optimización de la compresión de comprimidos de 100 mg

Formulación	50 % de extrusado de dispersión sólida 35 % de Avicel PH 102 10 % de Ac-Di-Sol 4,5 % de dióxido de silicio coloidal 0,5 % de estearato de magnesio		40 % de extrusado de dispersión sólida 45 % de Avicel PH 102 10 % de Ac-Di-Sol 4,5 % de dióxido de silicio coloidal 0,5 % de estearato de magnesio	
Ejecución N.º	Tiempo de permanencia (s)	Fuerza de compresión (kN/psi)	Tiempo de permanencia (s)	Fuerza de compresión (kN)
1	0	6,4/1.700	0	3,5/1.000
2	0	8,5/2.200	0	5,6/1.500
3	0	6,4/1.700	5	3,5/1.000
4	0	8,5/2.200	5	5,6/1.500

15

Ejemplo de referencia 13: Tratamiento de pacientes

"Un estudio abierto, de Fase I, de escalado de dosis del Compuesto 1 en pacientes con tumores sólidos recurrentes o refractarios seguidos de una fase de expansión de dosis en pacientes con melanoma metastásico".

20

Este es un estudio de escalado de dosis de fase 1, multicéntrico, no aleatorizado, abierto. Este estudio se lleva a cabo en pacientes ≥18 años de edad con tumores sólidos avanzados (excluyendo linfoma) (cohorte de escalado de dosis y expansión PK) o melanoma localmente avanzado, metastásico y/o no resecable (cohortes de expansión de melanoma) y tumores sólidos adicionales.

25

El brazo QW prueba una dosis inicial del Compuesto 1 de 400 mg una vez por semana (los Días 1, 8, 15 y 22) en un ciclo de 28 días. Los pacientes ayunarán (con la excepción de agua) durante al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de tomar su dosis del Compuesto 1. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante ciclos adicionales hasta el avance de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o el paciente lo interrumpirá por cualquier otra razón. La duración máxima del tratamiento será de 12 meses, a menos que se determine que un paciente obtendrá beneficios de la terapia continua más allá de 12 meses.

30

Fase de expansión de la dosis QW: Una vez que se ha determinado MTD y/o RP2D de QW del Compuesto 1, el estudio continuará a una fase de expansión de la dosis QW. La fase de expansión de la dosis incluirá aproximadamente 16 pacientes (hasta 16 pacientes por cohorte), una cohorte de pacientes con melanoma con mutación positiva en NRAS localmente avanzado, metastásico y/o irresecable sin tratamiento con inhibidores de MEK o RAF, y una cohorte de pacientes con cánceres con mutación positiva en BRAF de tiroides, colorrectal o de pulmón de células no pequeñas. Las cohortes de expansión de dosis individuales pueden abrirse o cerrarse

35

secuencialmente o en paralelo a discreción del patrocinador, según los datos emergentes.

Los pacientes en la fase de expansión de dosis QW tomarán el Compuesto 1 por vía oral QW durante un ciclo de 28 días hasta el avance de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o el paciente lo interrumpirá por cualquier otra razón.

5 La duración máxima del tratamiento será de 1 año, a menos que se determine que un paciente obtendría beneficios de la terapia continua más allá de 12 meses.

Ejemplo de referencia

10 14: Métodos para medir marcadores BRAF y/o NRAS

Ensayo basado en PCR de BRAF (Proveedor: Qiagen; Catálogo N.º: 870801) El kit BRAF RGQ PCR v2 combina dos tecnologías, ARMS® y Scorpions®, para detectar mutaciones en ensayos de PCR en tiempo real. Este ensayo detecta mutaciones BRAFV600, complejo V600E (GAG) y V600E (GAA), V600D (GAT), V600K (AAG), V600R (AGG). El kit detecta la presencia del complejo V600E (GAG) y V600E (GAA) pero no distingue entre ellos.

15

ARMS

Las secuencias mutadas específicas se amplifican selectivamente por cebador específico de alelo diseñado para coincidir con un ADN mutado. Scorpions.

20

La detección de amplificación se realiza usando Scorpions. Scorpions son cebadores de PCR unidos covalentemente a una sonda marcada con fluorescencia (es decir, FAM™ o HEX™) y un desactivador. Durante la PCR, cuando la sonda se une al amplicón, el fluoróforo y el desactivador se separan, lo que produce un aumento en la señal de fluorescencia.

25

Procedimiento

El kit BRAF RGQ PCR v2 comprende un procedimiento en dos etapas. En la primera etapa, el ensayo de control se realiza para evaluar el ADN BRAF amplificable total en una muestra. En la segunda etapa, se realizan tanto los ensayos de mutación como de control para determinar la presencia o ausencia de ADN mutante.

30

- Ensayo de control

El ensayo de control, marcado con FAM, se usa para evaluar el ADN BRAF amplificable total en una muestra. El ensayo de control amplifica una región del exón 3 del gen BRAF. Los cebadores y la sonda Scorpion están diseñados para amplificarse independientemente de cualquier polimorfismo BRAF conocido.

35

- Ensayos de mutación

Cada ensayo de mutación contiene una sonda Scorpion marcada con FAM y un cebador ARMS para la discriminación entre el ADN de tipo silvestre y un ADN mutante específico.

40

Análisis de datos: Método  $\Delta$ Ct

Los ensayos en tiempo real de Scorpions utilizan el número de ciclos de PCR necesarios para detectar una señal fluorescente por encima de una señal de fondo como una medida de las moléculas diana presentes al comienzo de la reacción. El punto en el que se detecta la señal por encima de la fluorescencia de fondo se denomina "umbral de ciclo" (Ct).

45

Los valores  $\Delta$ Ct de la muestra se calculan como la diferencia entre el ensayo de mutación Ct y el ensayo de control Ct de la misma muestra. Las muestras se clasifican como mutación positiva si dan un  $\Delta$ Ct menor que el valor  $\Delta$ Ct de corte para ese ensayo. Por encima de este valor, la muestra contiene menos del porcentaje de mutación que el kit puede detectar (más allá del límite de los ensayos) o la muestra es mutación negativa.

50

Cuando se usan cebadores ARMS, podría producirse un cebado ineficiente, dando un Ct de fondo muy tardío del ADN que no contiene una mutación. Todos los valores  $\Delta$ Ct calculados a partir de la amplificación de fondo son mayores que los valores  $\Delta$ Ct de corte y la muestra se clasifica como mutación negativa.

55

Para cada muestra, los valores  $\Delta$ Ct se calculan de la siguiente manera, asegurando que los valores Ct de mutación y control provienen de la misma muestra:

60

$$\Delta Ct = \{Ct \text{ de mutación de muestra}\} - \{Ct \text{ de control de muestra}\}$$

El Ct de control de muestra puede variar entre 27-33.  
El Ct de mutación de muestra puede variar entre 15-40

65

El  $\Delta Ct$  aceptable para la llamada mutante es  $<6$  o  $7$

5 Los métodos para medir las mutaciones en NRAS son similares a los descritos anteriormente para BRAF. El ensayo Qiagen NRAS para la detección de mutaciones NRAS Q61 incluye:

Q61K (181 C>A)  
Q61R (182 A>G)

10 LISTA DE SECUENCIAS

<110> Bozon, Viviana Millennium Pharmaceuticals, inc.

15 <120> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESOS DE PREPARACIÓN, Y MÉTODOS DE USO

<130> MPI14-005P2RNWOM

<150> US 61/970595

20 <151> 26/03/2014

<150> US 62/048527

<151> 10/09/2014

<160> 6

25

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 2949

30

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 744 298 T3

cgcctccctt cccctcccc gcccgacagc gggcgctcgg gccccggctc tcggttataa 60  
 gatggcggcg ctgagcgggtg gcggtgggtg cggcgcgagg ccggggccagg ctctgttcaa 120  
 cggggacatg gagcccgagg ccggcgccgg cgccggcgcc ggggcctctt cggctgcgga 180  
 ccctgccatt ccggaggagg tgtggaatat caaacaatg attaagttga cacaggaaca 240  
 tatagaggcc ctattggaca aatttggtgg ggagcataat ccaccatcaa tataatctgga 300  
 ggcctatgaa gaatacacca gcaagctaga tgcactccaa caaagagaac aacagttatt 360  
 ggaatctctg ggaacggaa ctgatttttc tgtttctagc tctgcatcaa tggataccgt 420  
 tacatcttct tcctcttcta gcctttcagt gctaccttca tctctttcag tttttcaaaa 480  
 tcccacagat gtggcacgga gcaaccccaa gtcaccacaa aaacctatcg ttagagtctt 540  
 cctgcccaac aaacagagga cagtggtagc tgcaaggtgt ggagttacag tccgagacag 600  
 tctaaagaaa gcaactgatg tgagaggtct aatcccagag tgctgtgctg tttacagaat 660  
 tcaggatgga gagaagaac caattgggtg ggacactgat atttcctggc ttactggaga 720  
 agaattgcat gtggaagtgt tggagaatgt tccacttaca acacacaact ttgtacgaaa 780  
 aacgtttttc accttagcat tttgtgactt ttgtcgaaag ctgcttttcc agggtttccg 840  
 ctgtcaaaaa tgtggttata aatttcacca gcgttgtagt acagaagttc cactgatgtg 900  
 tgtaattatg gaccaacttg atttgctgtt tgtctccaag ttctttgaac accaccaat 960  
 accacaggaa gaggcgtcct tagcagagac tgccttaaca tctggatcat ccccttccgc 1020  
 acccgctcgc gactctattg ggccccaaat tctcaccagt ccgtctcctt caaaatccat 1080  
 tccaattcca cagcccttcc gaccagcaga tgaagatcat cgaaatcaat ttgggcaacg 1140  
 agaccgatcc tcatcagctc ccaatgtgca tataaacaca atagaacctg tcaatattga 1200  
 tgacttgatt agagaccaag gatttcgtgg tgatggagga tcaaccacag gtttgtctgc 1260  
 tccccccct gcctcattac ctggctcact aactaacgtg aaagccttac agaaatctcc 1320  
 aggacctcag cgagaaagga agtcatcttc atcctcagaa gacaggaatc gaatgaaaac 1380  
 acttggtaga cgggactcga gtgatgattg ggagattcct gatgggcaga ttacagtggg 1440  
 acaaagaatt ggatctggat catttggaac agtctacaag ggaaagtggc atgggtgatgt 1500  
 ggcagtgaaa atggtgaatg tgacagcacc tacacctcag cagttacaag ccttcaaaaa 1560  
 tgaagtagga gtactcagga aaacacgaca tgtgaatatc ctactcttca tgggctattc 1620  
 cacaaagcca caactggcta ttgttaccga gtggtgtgag ggctccagct tgtatcacca 1680  
 tctccatctc attgagacca aatttgagat gatcaaactt atagatattg cacagagac 1740  
 tgacagggc atggattact tacacgcaa gtcaatcatc cacagagacc tcaagagtaa 1800  
 taatatattt ctcatgaag acctcacagt aaaaataggt gattttggtc tagctacagt 1860  
 gaaatctcga tggagtgggt cccatcagtt tgaacagttg tctggatoca ttttgtggat 1920  
 ggcaccagaa gtcatcagaa tgcaagataa aaatccatac agctttcagt cagatgtata 1980  
 tgcatttgga attgttctgt atgaattgat gactggacag ttaccttatt caaacatcaa 2040  
 caacagggac cagataattt ttatgggtggg acgaggatac ctgtctccag atctcagtaa 2100

ggtacggagt aactgtccaa aagccatgaa gagattaatg gcagagtgcc tcaaaaagaa 2160  
 aagagatgag agaccactct ttccccaaat tctcgcctct attgagctgc tggcccgcctc 2220  
 attgccaaaa attcaccgca gtgcatcaga accctccttg aatcgggctg gtttccaaac 2280  
 agaggatttt agtctatatg cttgtgcttc tcaaaaaca cccatccagg cagggggata 2340  
 tgggtgcgttt cctgtccact gaacaaatg agtgagagag ttcaggagag tagcaacaaa 2400  
 aggaaaataa atgaacatat gtttgcttat atgttaaatt gaataaaata ctctcttttt 2460  
 ttttaaggtg aaccaaagaa cacttgtgtg gttaaagact agatataatt tttccccaaa 2520  
 ctaaaattta tacttaacat tggattttta acatccaagg gttaaaatac atagacattg 2580  
 ctaaaaattg gcagagcctc ttctagaggc tttactttct gttccgggtt tgtatcattc 2640  
 acttggttat tttaagtagt aaacttcagt ttctcatgca acttttgttg ccagctatca 2700  
 catgtccact agggactcca gaagaagacc ctacctatgc ctgtgtttgc aggtgagaag 2760  
 ttggcagtcg gttagcctgg gttagataag gcaactgaa cagatctaatt ttaggaagtc 2820  
 agtagaattt aataattcta ttattattct taataatttt tctataacta tttcttttta 2880  
 taacaatttg gaaaatgtgg atgtctttta tttccttgaa gcaataaact aagtttcttt 2940  
 ttataaaaa 2949

5 <210> 2  
 <211> 2301  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 2

ES 2 744 298 T3

```

atggcggcgc tgagcggtag cggtaggtggc ggcgcgggagc cgggccaggc tctgttcaac 60
ggggacatgg agcccgaggc cggcgccggc gccggcgccg cggcctcttc ggctgcggac 120
cctgccattc cggaggaggt gtggaatc aaacaaatga ttaagttgac acaggaacat 180
atagaggccc tattggacaa atttggtgg gagcataatc caccatcaat atatctggag 240
gcctatgaag aatacaccag caagctagat gcactccaac aaagagaaca acagttattg 300
gaatctctgg ggaacggaac tgatTTTTct gtttctagct ctgcatcaat ggataccggt 360
acatcttctt cctcttctag ctttctagtg ctaccttcat ctcttctcagt ttttcaaaat 420
cccacagatg tggcacggag caacccaag tcaccacaaa aacctatcgt tagagtcttc 480
ctgcccaca aacagaggac agtggtacct gcaaggtgtg gagttacagt ccgagacagt 540
ctaaagaaag cactgatgat gagaggtcta atcccagagt gctgtgctgt ttacagaatt 600
caggatggag agaagaaacc aattggttg gacactgata tttcctggct tactggagaa 660
gaattgcatg tgaagtgtt ggagaatgtt ccacttaca cacacaactt tgtacgaaaa 720
acgtttttca ccttagcatt ttgtgacttt tgtcgaaagc tgcTTTTcca gggtttccgc 780
tgtcaaacat gtggttataa atttcaccag cgtttagta cagaagttcc actgatgtgt 840
gtaattatg accaacttga tttgctggtt gtctccaagt tctttgaaca ccaccaata 900
ccaaagcaag agcgtcctt agcagagact gccctaacat ctggatcatc ccctccgca 960
cccgcctcgg actctattgg gcccctaat ctccaggctc cgtctccttc aaaatccatt 1020
ccaattccac agcccttccg accagcagat gaagatcatc gaaatcaatt tgggcaacga 1080
gaccgatcct catcagctcc caatgtgcat ataaacacaa tagaacctgt caatattgat 1140
gacttgatta gagaccaagg atttcgtggt gatggaggat caaccacagg tttgtctgct 1200
acccccctg cctcattacc tggctcacta actaacgtga aagccttaca gaaatctcca 1260
ggacctcagc gagaaaggaa gtcattctca tctcagaag acaggaatcg aatgaaaaca 1320
cttggtagac gggactcgag tgatgattgg gagattcctg atgggcagat tacagtggga 1380
caaagaattg gatctggatc atttggaaca gtctacaagg gaaagtggca tgggtgatgtg 1440
gcagtgaaa tgttgaatgt gacagcacct acacctcagc agttacaagc cttcaaaaat 1500
gaagtaggag tactcaggaa aacacgacat gtgaatatcc tactcttcat gggctattcc 1560
acaagccac actggctat tgttaccag tgggtgtagg gctccagctt gtatcaccat 1620
ctccatatca ttgagaccaa atttgagatg atcaaactta tagatattgc acgacagact 1680
gcacagggca tggattactt acacgccaag tcaatcatcc acagagacct caagagtaat 1740
aatatatttc tcatgaaga cctcacagta aaaataggtg attttgggtc agctacagtg 1800
aatctcgat ggagtgggtc ccatcagttt gaacagttgt ctggatccat tttgtggatg 1860
gcaccagaag tcatcagaat gcaagataaa aatccataca gctttcagtc agatgtatat 1920
gcatttgaa ttgttctgta tgaattgatg actggacagt taccttattc aaacatcaac 1980
aacagggacc agataatttt tatggtggga cgaggatacc tgtctccaga tctcagtaag 2040
gtacggagta actgtccaaa agccatgaag agattaatgg cagagtgcct caaaaagaaa 2100
agagatgaga gaccactctt tccccctaat ctgcctcta ttgagctgct ggcccgcctca 2160
ttgccaaaaa ttcaccgcag tgcatacaga ccctccttga atcgggctgg tttccaaaca 2220
gaggatttta gtctatatgc ttgtgcttct caaaaaacac ccatccaggc agggggatata 2280
ggtgcggttc ctgtccactg a 2301

```

<210> 3  
 <211> 766  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3

Met	Ala	Ala	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Glu	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Ala	Leu	Phe	Asn	Gly	Asp	Met	Glu	Pro	Glu	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly
			20					25					30		
Ala	Ala	Ala	Ser	Ser	Ala	Ala	Asp	Pro	Ala	Ile	Pro	Glu	Glu	Val	Trp
		35					40					45			
Asn	Ile	Lys	Gln	Met	Ile	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	His	Ile	Glu	Ala	Leu
50						55					60				
Leu	Asp	Lys	Phe	Gly	Gly	Glu	His	Asn	Pro	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Glu
65					70					75					80
Ala	Tyr	Glu	Glu	Tyr	Thr	Ser	Lys	Leu	Asp	Ala	Leu	Gln	Gln	Arg	Glu
				85					90					95	
Gln	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Leu	Gly	Asn	Gly	Thr	Asp	Phe	Ser	Val	Ser
			100					105					110		
Ser	Ser	Ala	Ser	Met	Asp	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu
		115					120						125		
Ser	Val	Leu	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	Phe	Gln	Asn	Pro	Thr	Asp	Val
	130					135					140				
Ala	Arg	Ser	Asn	Pro	Lys	Ser	Pro	Gln	Lys	Pro	Ile	Val	Arg	Val	Phe
145					150					155					160
Leu	Pro	Asn	Lys	Gln	Arg	Thr	Val	Val	Pro	Ala	Arg	Cys	Gly	Val	Thr
			165						170					175	
Val	Arg	Asp	Ser	Leu	Lys	Lys	Ala	Leu	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Ile	Pro
			180					185					190		
Glu	Cys	Cys	Ala	Val	Tyr	Arg	Ile	Gln	Asp	Gly	Glu	Lys	Lys	Pro	Ile
		195					200					205			
Gly	Trp	Asp	Thr	Asp	Ile	Ser	Trp	Leu	Thr	Gly	Glu	Glu	Leu	His	Val
	210					215					220				
Glu	Val	Leu	Glu	Asn	Val	Pro	Leu	Thr	Thr	His	Asn	Phe	Val	Arg	Lys
225					230					235					240
Thr	Phe	Phe	Thr	Leu	Ala	Phe	Cys	Asp	Phe	Cys	Arg	Lys	Leu	Leu	Phe
				245					250					255	
Gln	Gly	Phe	Arg	Cys	Gln	Thr	Cys	Gly	Tyr	Lys	Phe	His	Gln	Arg	Cys
			260					265					270		
Ser	Thr	Glu	Val	Pro	Leu	Met	Cys	Val	Asn	Tyr	Asp	Gln	Leu	Asp	Leu
		275					280					285			
Leu	Phe	Val	Ser	Lys	Phe	Phe	Glu	His	His	Pro	Ile	Pro	Gln	Glu	Glu
	290					295					300				
Ala	Ser	Leu	Ala	Glu	Thr	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Ser	Ser	Pro	Ser	Ala
305					310					315					320
Pro	Ala	Ser	Asp	Ser	Ile	Gly	Pro	Gln	Ile	Leu	Thr	Ser	Pro	Ser	Pro
				325					330					335	
Ser	Lys	Ser	Ile	Pro	Ile	Pro	Gln	Pro	Phe	Arg	Pro	Ala	Asp	Glu	Asp
			340					345					350		
His	Arg	Asn	Gln	Phe	Gly	Gln	Arg	Asp	Arg	Ser	Ser	Ser	Ala	Pro	Asn
		355					360					365			
Val	His	Ile	Asn	Thr	Ile	Glu	Pro	Val	Asn	Ile	Asp	Asp	Leu	Ile	Arg
	370					375					380				
Asp	Gln	Gly	Phe	Arg	Gly	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Thr	Gly	Leu	Ser	Ala
385					390					395					400
Thr	Pro	Pro	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Leu
				405					410					415	
Gln	Lys	Ser	Pro	Gly	Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
			420					425					430		
Glu	Asp	Arg	Asn	Arg	Met	Lys	Thr	Leu	Gly	Arg	Arg	Asp	Ser	Ser	Asp
		435					440					445			
Asp	Trp	Glu	Ile	Pro	Asp	Gly	Gln	Ile	Thr	Val	Gly	Gln	Arg	Ile	Gly
	450					455						460			

ES 2 744 298 T3

Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val  
 465 470 475 480  
 Ala Val Lys Met Leu Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln  
 485 490 495  
 Ala Phe Lys Asn Glu Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn  
 500 505 510  
 Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val  
 515 520 525  
 Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile  
 530 535 540  
 Glu Thr Lys Phe Glu Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr  
 545 550 555 560  
 Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp  
 565 570 575  
 Leu Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile  
 580 585 590  
 Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His  
 595 600 605  
 Gln Phe Glu Gln Leu Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val  
 610 615 620  
 Ile Arg Met Gln Asp Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr  
 625 630 635 640  
 Ala Phe Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr  
 645 650 655  
 Ser Asn Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly  
 660 665 670  
 Tyr Leu Ser Pro Asp Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala  
 675 680 685  
 Met Lys Arg Leu Met Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg  
 690 695 700  
 Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser  
 705 710 715 720  
 Leu Pro Lys Ile His Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asn Arg Ala  
 725 730 735  
 Gly Phe Gln Thr Glu Asp Phe Ser Leu Tyr Ala Cys Ala Ser Pro Lys  
 740 745 750  
 Thr Pro Ile Gln Ala Gly Gly Tyr Gly Ala Phe Pro Val His  
 755 760 765

<210> 4  
 <211> 4454  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4

gaaacgtccc gtgtgggagg ggcgggtctg ggtgcggcct gccgcatgac tcgtggttcg 60  
 gaggccacg tggccggggc ggggactcag gcgcctgggg cgccgactga ttacgtagcg 120  
 ggcggggccg gaagtgccgc tccttggttg gggctgttca tggcggttcc ggggtctcca 180  
 acatttttcc cggctgtggt cctaaatctg tccaaagcag aggcagtgga gcttgagggt 240  
 cttgctggtg tgaatgact gagtacaaac tggtggtggt tggagcaggt ggtgttgga 300  
 aaagcgcact gacaatccag ctaatccaga accactttgt agatgaatat gatcccacca 360  
 tagaggattc ttacagaaaa caagtgggta tagatggtga aacctgttg ttggacatac 420  
 tggatacagc tggacaagaa gagtacagt ccatgagaga ccaatacatg aggacaggcg 480  
 aaggcttcct ctgtgtatatt gccatcaata atagcaagtc atttgcggtg attaacctct 540  
 acagggagca gattaagcga gtaaaagact cggatgatgt acctatggtg ctagtgggaa 600  
 acaagtgtga tttgccaaca aggacagttg atacaaaaca agcccacgaa ctggccaaga 660  
 gttacgggat tccattcatt gaaacctcag ccaagaccag acagggtgtt gaagatgctt 720  
 tttacacact ggtaagagaa atacgccagt accgaatgaa aaaactcaac agcagtgatg 780  
 atgggactca gggttgtatg ggattgccat gtgtggtgat gtaacaagat acttttaaag 840  
 ttttgtcaga aaagagccac tttcaagctg cactgacacc ctggtcctga cttccctgga 900  
 ggagaagtat tcctgttgct gtcttcagtc tcacagagaa gctcctgcta cttccccagc 960

tctcagtagt	ttagtacaat	aatctctatt	tgagaagttc	tcagaataac	tacctcctca	1020
cttggctgtc	tgaccagaga	atgcacctct	tgttactccc	tgttatTTTT	ctgccctggg	1080
ttcttccaca	gcacaaacac	acctctgcc	ccccaggttt	ttcatctgaa	aagcagttca	1140
tgtctgaaac	agagaaccaa	accgcaaacg	tgaaattcta	ttgaaaacag	tgtcttgagc	1200
tctaaagtag	caactgctgg	tgatTTTTTT	tttctTTTTa	ctggtgaaact	tagaactatg	1260
ctaattTTTT	gagaaatgtc	ataaattact	gttttgccaa	gaatatagtt	attattgctg	1320
tttggtttgt	ttataatggt	atcggctcta	ttctctaaac	tgcatctgct	tctagattca	1380
taaatacaaa	aatgaatact	gaatTTTgag	tctatcctag	tcttcacaac	tttgacgtaa	1440
ttaaatccaa	ctttcacagt	gaagtgcctt	tttctagaa	gtggtttgta	gacttccttt	1500
ataaatTTTc	agtggaatag	atgtctcaaa	aatccttatg	catgaaatga	atgcttgaga	1560
tacgtctgtg	acttatctac	cattgaagga	aagctatatac	tatttgagag	cagatgccat	1620
tttgtagatg	tatgaaattg	gttttccaga	ggcctgtttt	ggggctttcc	caggagaaag	1680
atgaaactga	aagcacatga	ataatTTTc	ttataaattt	ttacctaatc	tccactTTTT	1740
tcataggTTa	ctacctatac	aatgtatgta	atTTgtttcc	cctagcttac	tgataaacct	1800
aatattcaat	gaacttccat	ttgtattcaa	atTTgtgtca	taccagaaag	ctctacattt	1860
gcagatgTtC	aaatattgta	aaactttggt	gcattgttat	ttaatagctg	tgatcagTga	1920
ttttcaaacc	tcaaatatag	tatattaaca	aattacattt	tcaactgtata	tcatggTatC	1980
ttaatgatgt	atataattgc	cttcaatccc	cttctcacc	caccctctac	agcttcccc	2040
acagcaatag	gggcttgatt	atTTcagTtg	agtaaacgcat	ggTgctaatag	gaccagggtc	2100
acagTttcaa	aactTgaaca	atccagTtag	catcacagag	aaagaaattc	ttctgcattt	2160
gctcattgca	ccagtaactc	cagctagTaa	ttttgctagg	tagctgcagt	tagccctgca	2220
aggaaagaag	aggTcagTta	gcacaaacc	tttaccatga	ctggaaaact	cagTatcacg	2280
tatttaaaaa	ttttTTTTTc	ttttagccat	gtagaaactc	taaattaagc	caatattctc	2340
atTTgagaat	gaggatgtct	cagctgagaa	acgtTTTTaa	ttctctttat	tcataatgtt	2400
ctttgaaggg	tttaaaacaa	gatgttgata	aatctaagct	gatgagTttg	ctcaaaacag	2460
gaagTtgaaa	ttgttgagac	aggaatggaa	aatataatta	attgatacct	atgaggattt	2520
ggaggctTgg	cattTTaatt	tgcagataat	accctggTaa	ttctcatgaa	aaatagactt	2580
ggataaacttt	tgataaaaaga	ctaattccaa	aatggccact	ttgttcctgt	ctttaatatc	2640
taaatactta	ctgaggTcct	ccatcttcta	tattatgaat	tttcatttat	taagcaaatg	2700
tcatattacc	ttgaaattca	gaagagaaga	aacatatact	gtgtccagag	tataatgaac	2760
ctgcagagTt	gtgcttctta	ctgctaattc	tgggagcttt	cacagTactg	tcatcattTg	2820
taaattggaaa	tatctgctttt	ctgTttctgc	tccttctgga	gcagTgctac	tctgTaatTt	2880
tcctgaggct	tatcacctca	gtcatttctt	ttttaaattg	ctgtgactgg	cagTatctct	2940
ttttcttaaa	aatctattaa	atTTgatgtc	aaattagTga	gaaagatagt	tactcatctt	3000
gggctctTgt	gccaatagcc	cttgtatgta	tgtacttaga	gttttccaag	tatgttctaa	3060
gcacagaagt	ttctaaatgg	ggccaaaatt	cagacttgag	tatgttcttt	gaatacctta	3120
agaagTtaca	attagccggg	catggTggcc	cgtgcctgta	gtcccagcta	cttgagaggc	3180
tgaggcagga	gaatcacttc	aaccaggag	gtggaggTta	cagTgagcag	agatcgtgcc	3240
actgcactcc	agcctgggtg	acaagagaga	cttgtctcca	aaaaaaaaagt	tacacctagg	3300
tgtgaatttt	ggcacaaaagg	agtgacaaac	ttatagTtaa	aagctgaata	acttcagTgt	3360
ggTataaaa	gtggTTTTta	ggctatgttt	gtgattgctg	aaaagaattc	tagTttacct	3420
caaaatcctt	ctctttcccc	aaattaagTg	cctggccagc	tgtcataaat	tacataattcc	3480
ttttggTTTT	tttaaaggTt	acatgttcaa	gagTgaaaat	aagatgttct	gtctgaaggc	3540
taccatgccg	gatctgTaaa	tgaacctgtt	aaatgctgta	tttgcTcaa	cggcttacta	3600
tagaatgtta	cttaatacaa	tatcatactt	attacaattt	ttactatagg	agtgtaatag	3660
gtaaaattaa	tctctatttt	agtgggcca	tgtttagtct	ttcacctacc	tttaaactgc	3720
tgtgaatttt	tttgtcatga	cttgaaagca	aggatagaga	aacactttag	agatatgtgg	3780
ggTTTTTTta	ccattccaga	gcttgtgagc	ataatcatat	ttgctttata	tttatagtca	3840
tgaactccta	agTtggcagc	tacaaccaag	aaccaaaaaa	tggTgcgttc	tgcttctTgt	3900
aattcatctc	tgctaataaa	ttataagaag	caaggaaaat	tagggaaaat	atTTtatTTg	3960
gatggTTTTct	ataaacaagg	gactataaatt	cttgtacatt	atTTttcatc	tttgcTgttt	4020
ctttgagcag	tctaattgtc	cacacaatta	tctaaggTat	ttgttttcta	taagaattgt	4080
tttaaaagTa	ttcttgTtac	cagagtagTt	gtattatatt	tcaaaacgta	agatgatttt	4140
taaaagcctg	agtactgacc	taagatggaa	ttgtatgaac	tctgctctgg	agggaggTga	4200
gagTgtccgT	ggaagTtgta	agactTTtat	ttttttgtgc	catcaaatat	aggtaaaaat	4260
aattgtgcaa	ttctgctgtt	taaacaggaa	ctattggcct	ccttggccct	aaatggaagg	4320
gccgatattt	taagTtgatt	atTTttattgt	aaattaatcc	aacctagTtc	tttttaattt	4380
ggTtgaatgt	ttttctTgt	taaatgatgt	ttaaaaaata	aaaactggaa	gttctTggct	4440
tagtcataat	tctt					4454

ES 2 744 298 T3

<211> 570  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 5

```

atgactgagt acaaactggt ggtggttggg gcaggtggtg ttgggaaaag cgcactgaca 60
atccagctaa tccagaacca cttttagatg gaatatgata ccaccataga ggattcttac 120
agaaaacaag tggttataga tggtgaaacc tgtttggttg acatactgga tacagctgga 180
caagaagagt acagtgccat gagagaccaa tacatgagga caggcgaagg cttcctctgt 240
gtatttgcca tcaataatag caagtcattt gcggatatta acctctacag ggagcagatt 300
aagcgagtaa aagactcgga tgatgtacct atggtgctag tgggaaacaa gtgtgatttg 360
ccaacaagga cagttgatac aaaacaagcc cacgaactgg ccaagagtta cgggattcca 420
ttcattgaaa cctcagccaa gaccagacag ggtggtgaag atgcttttta cacactggta 480
agagaaatac gccagtaccg aatgaaaaaa ctcaacagca gtgatgatgg gactcagggt 540
tgtatgggat tgccatggtg ggtgatgtaa                                     570
    
```

<210> 6  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 6

15

```

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
 1          5          10          15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
 20          25          30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
 35          40          45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
 50          55          60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
 65          70          75          80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Ser Lys Ser Phe Ala Asp Ile Asn Leu Tyr
 85          90          95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val
 100         105         110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Thr Arg Thr Val Asp Thr Lys
 115         120         125
Gln Ala His Glu Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
 130         135         140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
 145         150         155         160
Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Met Lys Lys Leu Asn Ser Ser Asp Asp
 165         170         175
Gly Thr Gln Gly Cys Met Gly Leu Pro Cys Val Val Met
 180         185
    
```

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende (1) un extrusado de dispersión sólida que comprende (R)-2-(1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo y (2) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende (1) del 10 % al 50 % p/p de un extrusado de dispersión sólida que comprende: (R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo y (2) del 50 % al 90 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden una carga, disgregante, emoliente y lubricante.
- 15 3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es copovidona.
- 20 4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el extrusado de dispersión sólida comprende <3 % p/p del enantiómero S de 2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)- N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida.
- 25 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que:
- (a) el extrusado de dispersión sólida es amorfo; y/o
  - (b) la temperatura de transición vítrea (TG) del extrusado de dispersión sólida es de 45 °C a 120 °C.
- 30 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que:
- (a) la cantidad de (R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida es del 3 % al 17 % p/p; y/o
  - (b) la cantidad de copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es del 5 % al 25 % p/p.
- 35 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende:
- (a) croscarmelosa sódica; y/o
  - (b) dióxido de silicio coloidal; y/o
  - (c) estearato de magnesio; y/o
  - (d) celulosa microcristalina.
- 40 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que:
- (a) la cantidad de croscarmelosa sódica es del 4 % al 9 % p/p; y/o
  - (b) la cantidad de dióxido de silicio coloidal es del 0,5 % al 6 % p/p; y/o
  - (c) la cantidad de estearato de magnesio es del 0,3 % al 0,7 % p/p; y/o
  - (d) la cantidad de celulosa microcristalina es del 46 % al 81 % p/p.
- 45 9. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (i) extruir una mezcla de (R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo para formar un extrusado de dispersión sólida;
  - (ii) mezclar el extrusado de dispersión sólida resultante con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 10. El proceso de la reivindicación 9, en el que:
- (a) el copolímero de vinilpirrolidinona-acetato de vinilo es copovidona; y/o
  - (b) la extrusión se realiza en una extrusora que funciona con una temperatura de barril que comprende un perfil de temperatura en gradiente que varía de temperatura ambiente a 180 °C.
- 55 60 11. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de dicha composición farmacéutica al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación intermitente, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición una o dos veces a la semana, y la cantidad de la composición administrada cada semana es de 400 mg a 1000 mg.
- 65

12. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en la que el régimen de dosificación comprende administrar la composición al paciente una vez a la semana con un periodo de descanso de 6 días entre cada administración.
- 5 13. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11 o 12, en la que el cáncer tiene una o más mutaciones en BRAF y/o NRAS.
14. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en la que:
- 10 (a) el cáncer tiene una mutación V600 BRAF; y/o  
(b) el cáncer tiene una mutación NRAS; y/o  
(c) el cáncer tiene una mutación no V600E BRAF.
- 15 15. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en la que el cáncer es cáncer de piel, ocular, gastrointestinal, de tiroides, mama, ovario, pulmón, cerebro, laringe, cuello del útero, sistema linfático, del tracto genitourinario, u óseo.
- 20 16. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con cáncer, el paciente se determina como uno en el que existe una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento mediante un método que comprende someter una muestra de ácido nucleico de una muestra de cáncer (tumor) del paciente a pruebas mutacionales en BRAF o NRAS o PCR, en la que la presencia de al menos una mutación en el gen BRAF o NRAS indica una mayor probabilidad de eficacia farmacológica del tratamiento.

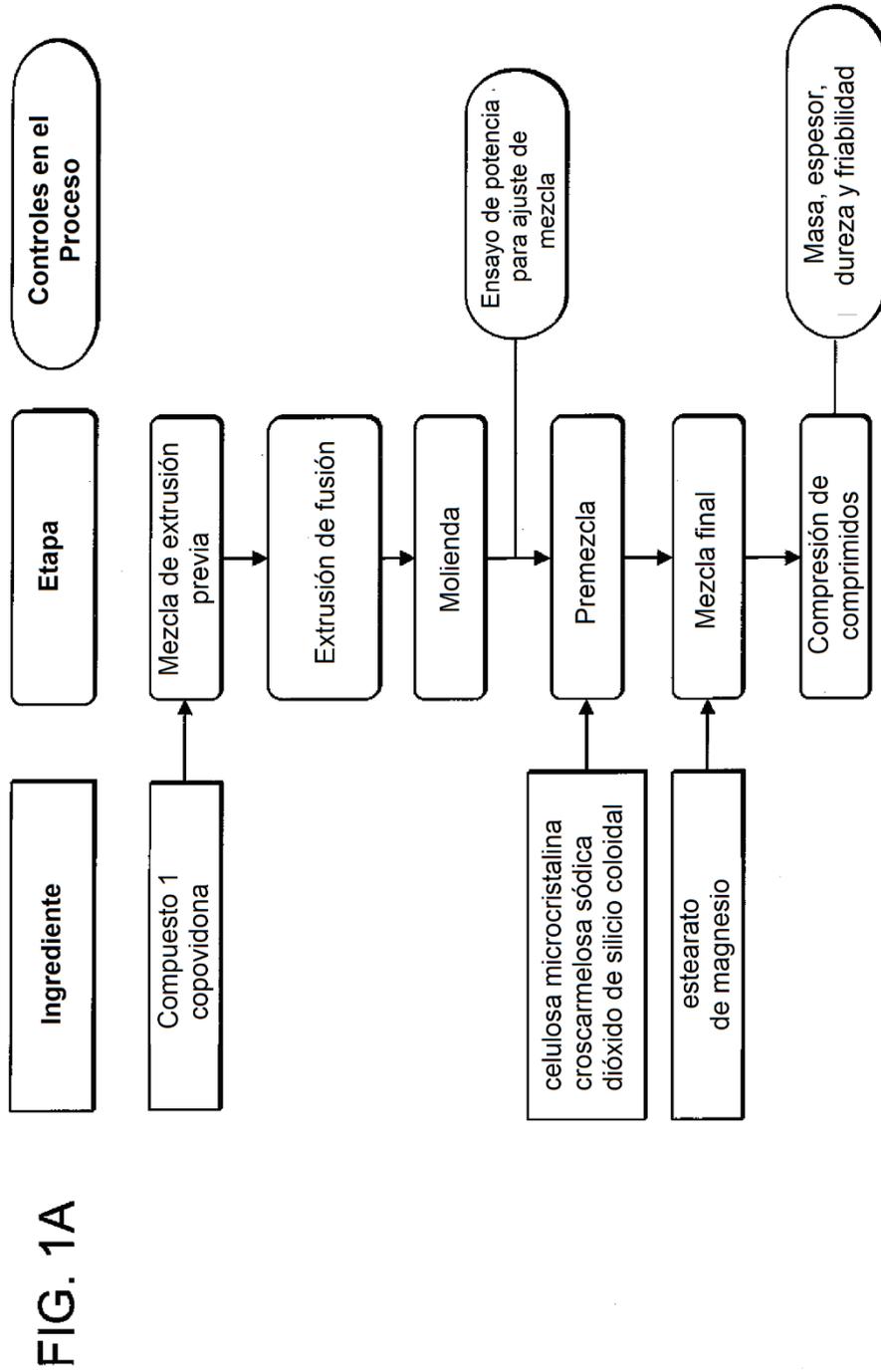


FIG. 1B

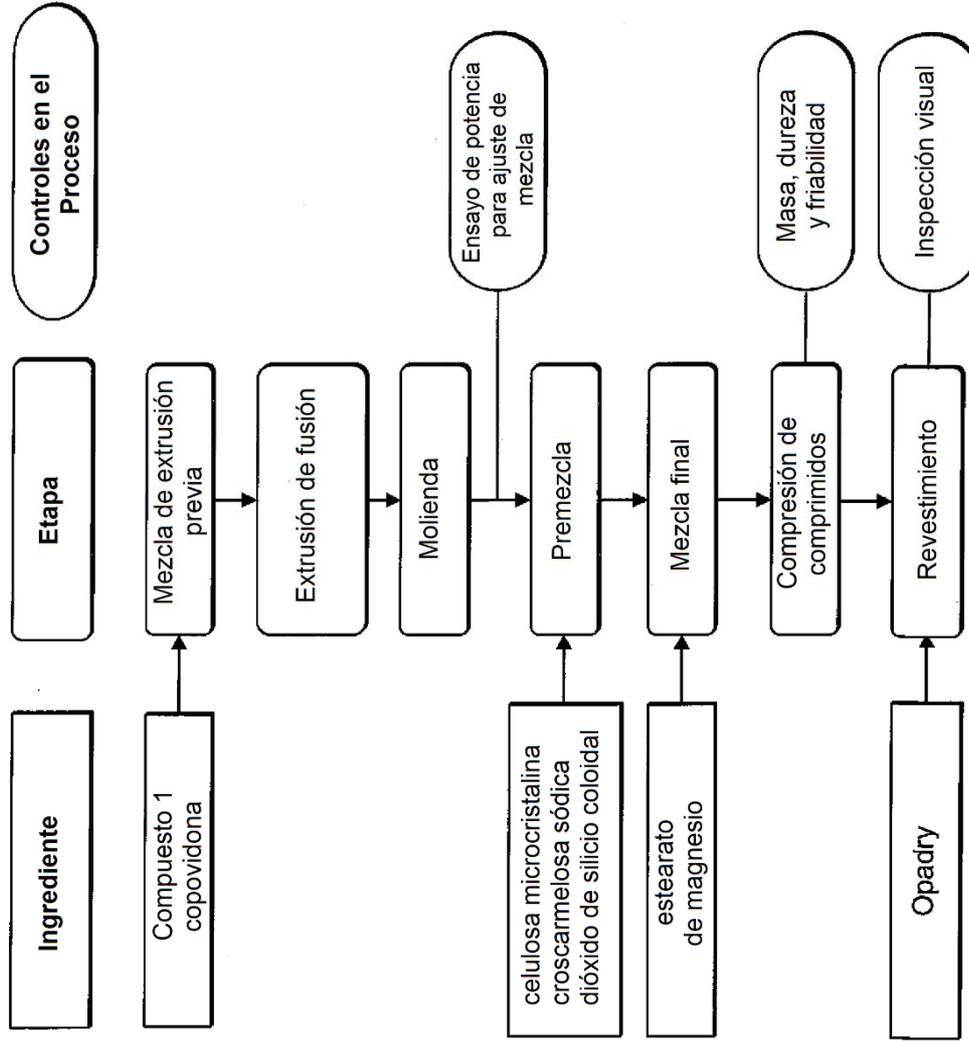


FIG. 2

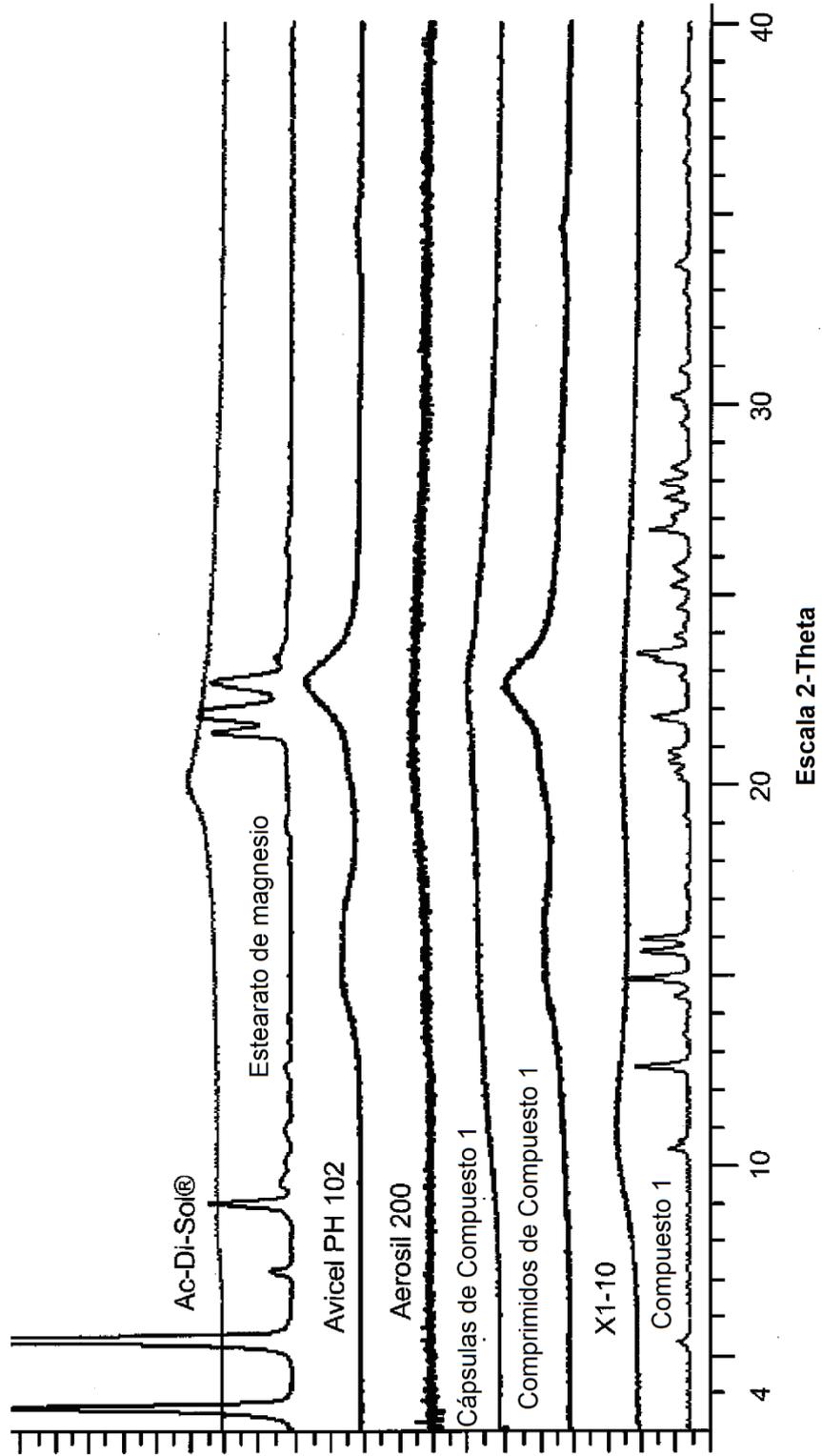


FIG. 3

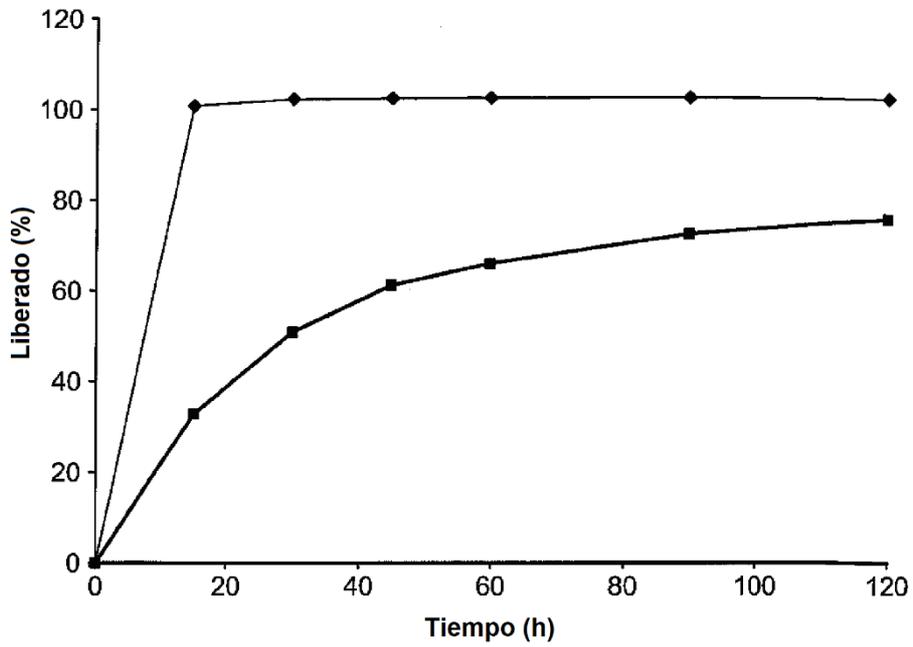


FIG. 4

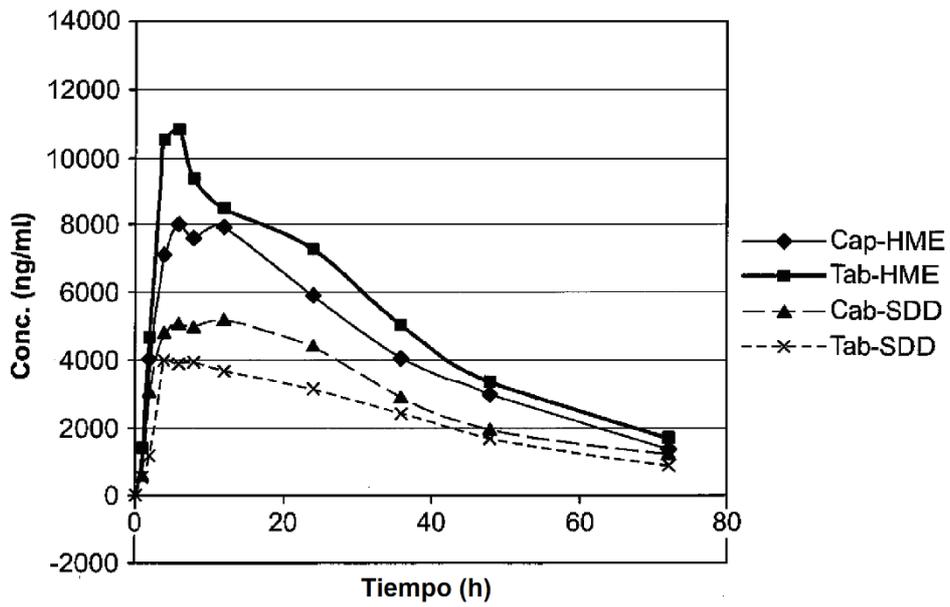


FIG. 5

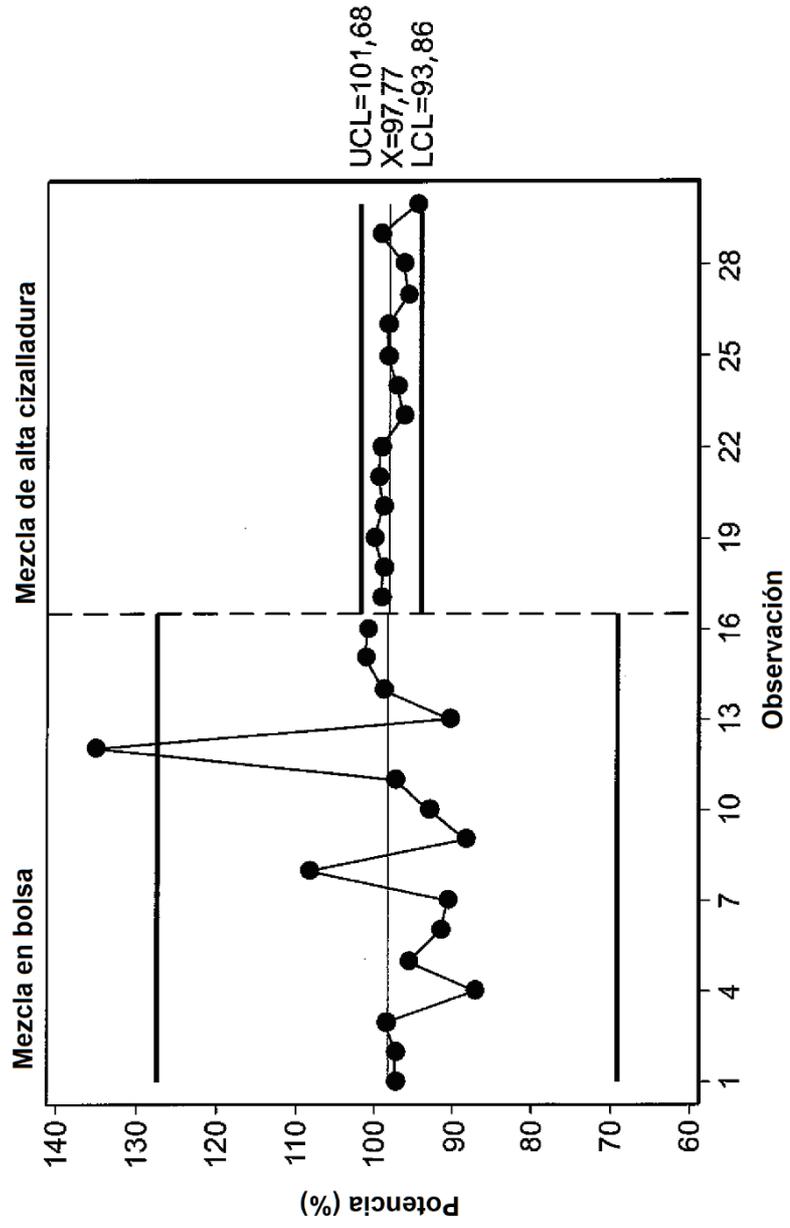


FIG. 6

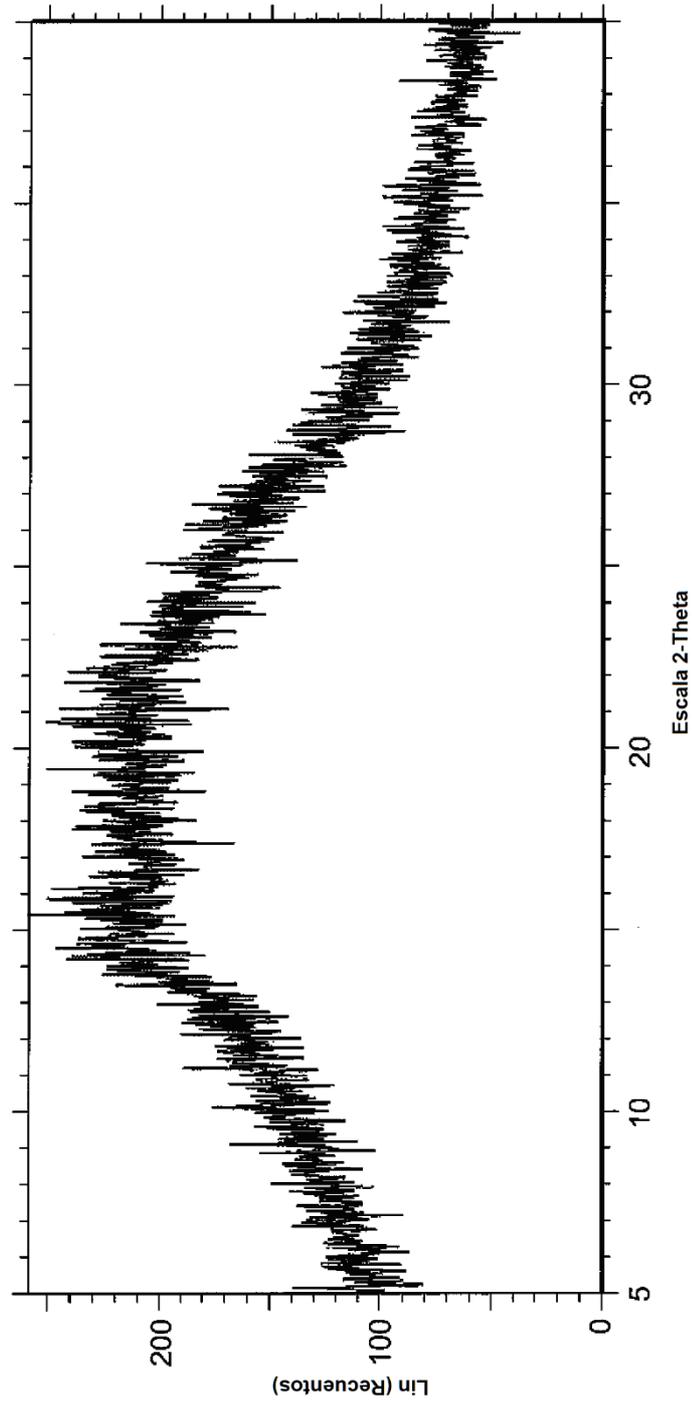


FIG. 7A

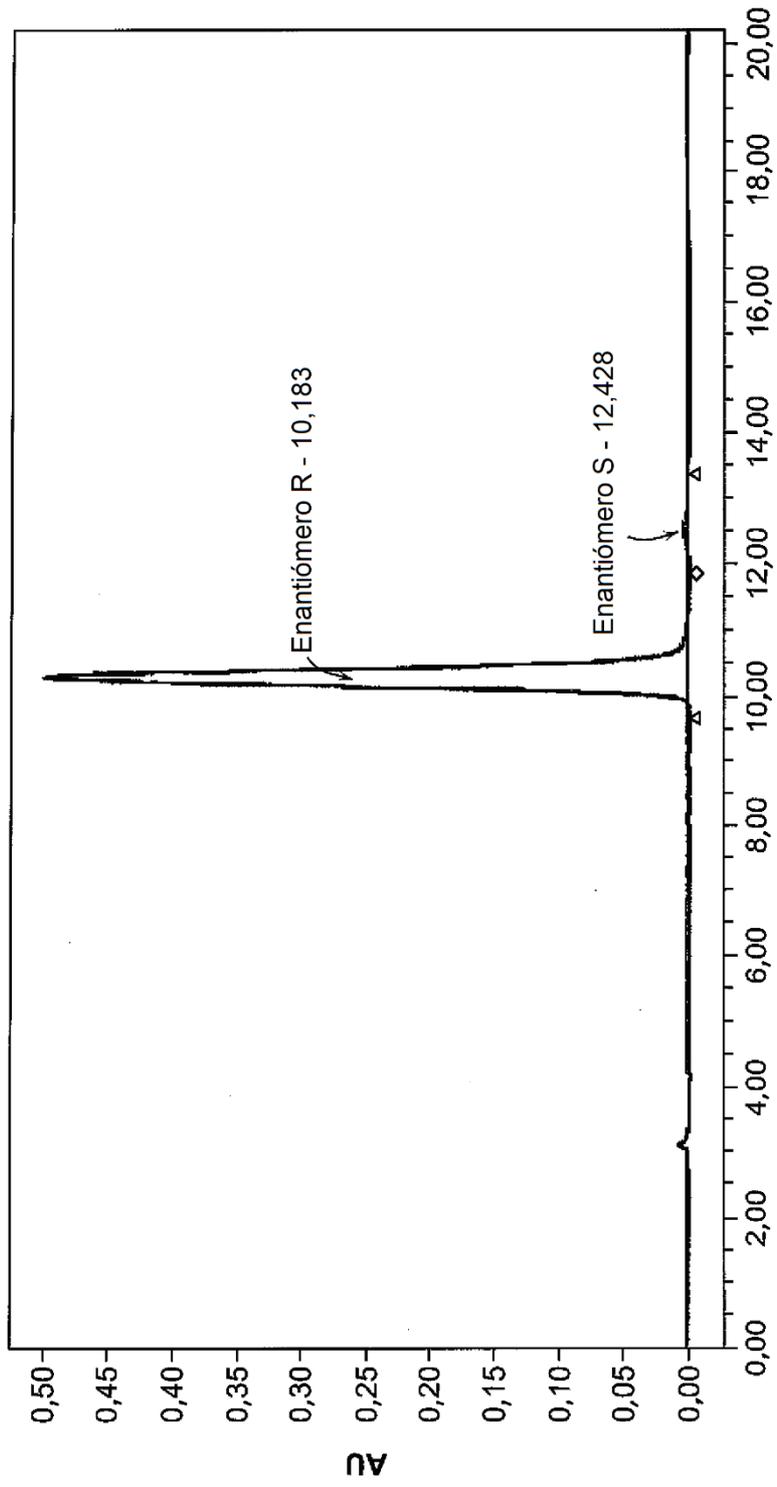


FIG. 7B

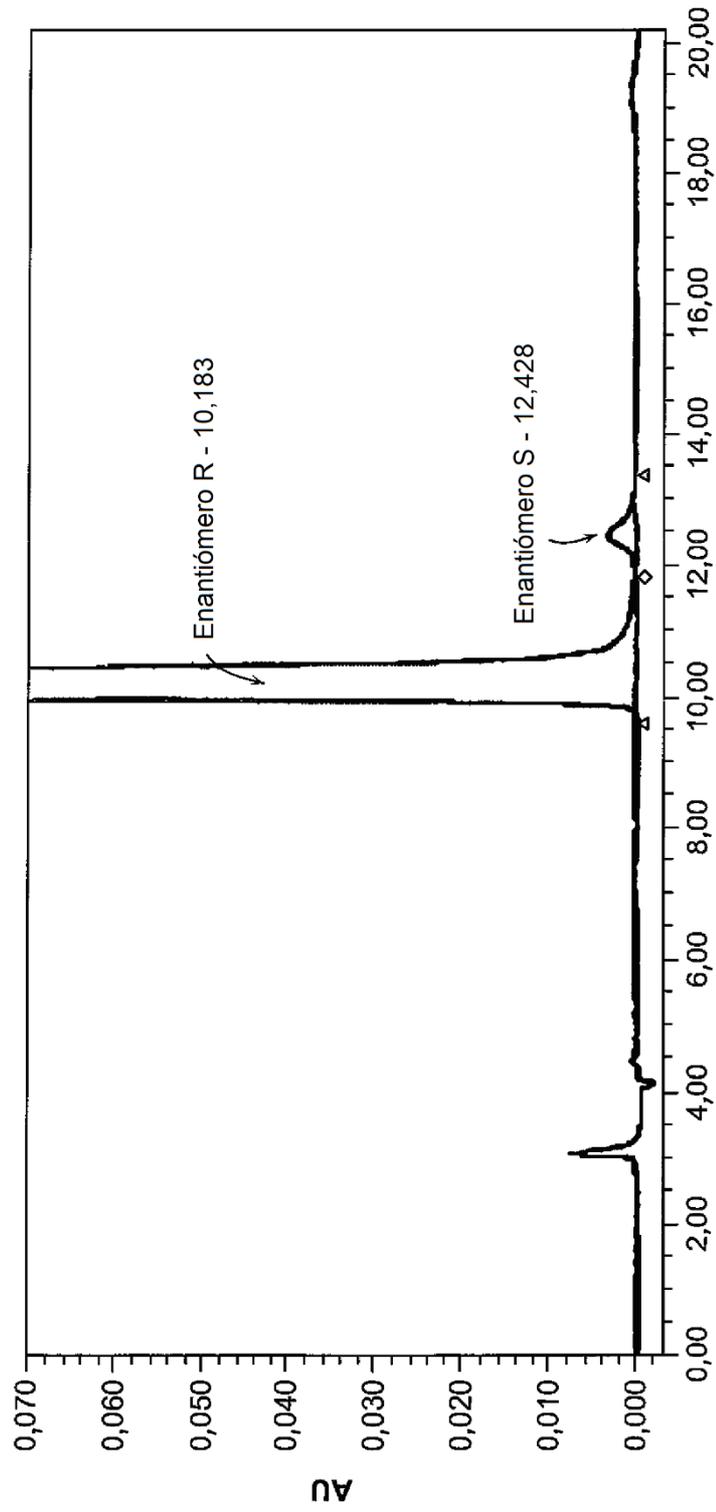


FIG. 8

